

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
SECCION DEPARTAMENTAL DE FISIOLOGIA ANIMAL
POLICLINICA DEL AIRE

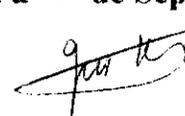
ALTERACIONES ANALITICAS HORMONALES Y BIOQUIMICAS EN
LA MENOPAUSIA

Guadalupe Alvarez Bustamante

Septiembre 1996

**Memoria presentada por la Licenciada en
Farmacia Guadalupe Alvarez Bustamante,
para optar al Grado de Doctor en Farmacia.**

Madrid a 20 de Septiembre de 1996



Guadalupe Alvarez Bustamante



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

SECCION DEPARTAMENTAL DE FISILOGIA ANIMAL

**ROCIO MUÑOZ CALVO, PROFESORA TITULAR DE FISILOGIA ANIMAL
DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID,**

C E R T I F I C A :

Que la Licenciada en Farmacia, Doña Guadalupe ALVAREZ BUSTAMANTE, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo que presenta como Tesis Doctoral: "ALTERACIONES ANALÍTICAS, HORMONALES Y BIOQUÍMICAS EN LA MENOPAUSIA".

Garantiza las técnicas empleadas en su realización, así como los resultados en dicho trabajo.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expide y firma el presente certificado en Madrid, a seis de Septiembre de mil novecientos noventa y seis.

AGRADECIMIENTOS

-A la Dra. Dña. Rocio Muñoz Calvo, por su confianza, estímulo, orientación y apoyo y por haber permitido la realización de este trabajo.

- A los Directores de la Policlínica del Aire, EXCMO. Sr. General de División de Sanidad, Don Juan Jose de Prada Hernandez y al ILMO. Sr. Coronel de Sanidad Don Manuel Barajas San Segundo, por permitir y apoyar la realización de este trabajo.

-Al ILMO Sr. Coronel de Sanidad Don Gonzalo de Federico Perez, por su cooperación en la obtención de muestras.

-Al Teniente Coronel de Sanidad Sr. Don Arturo Montel Ruiz de Alda, Jefe del Servicio de Analisis Fisico-Quimicos del del Instituto de Medicina Preventiva “Ramon y Cajal” del Ejercito, por su enorme colaboración y entrega.

-A los compañeros del equipo del Laboratorio de la Policlínica del Aire:

M^a Luisa Urquia Grande, Farmaceutica Analista.

Virginia Gonzalez Dominguez, Licenciada en Farmacia.

M^a Luisa Ramirez Perez, Licenciada en Ciencias Quimicas.

Adolfo Garrido Canovas, D.U.E.

Juana Maria Pagan Cañabate, D.U.E.

Consuelo Iglesias Gomez, Tecnico de Laboratorio.

M^a Isabel Alvarez Diaz.

Por su constante colaboración y apoyo.

ABREVIATURAS

APO A1: APOLIPOPROTEINA A1.

APO B: APOLIPOPROTEINA B.

Ca O: CALCIO EN ORINA.

Ca S: CALCIO EN SANGRE.

COL: COLESTEROL.

CON: CONTROL.

FSH: HORMONA FOLICULO ESTIMULINA, FOLICULO ESTIMULANTE.

HDL: LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD.

LDL: LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD.

LH: HORMONA LUTEOTROPINA, HORMONA LUTEINIZANTE.

PROL: PROLACTINA.

TRIGL: TRIGLICERIDOS.

A mis padres, por su estímulo y fe en mí.

A mi marido, por su apoyo y amor.

A mis hijas, por su paciencia y cariño.

ÍNDICE

1.- HIPÓTESIS.....	6
2.- OBJETIVOS.....	9
3.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	13
3.1.- ETAPAS A ESTUDIAR.....	18
3.1.1.- PREMENOPAUSIA.....	18
3.1.2.- MENOPAUSIA.....	20
3.1.3.- POSMENOPAUSIA.....	22
3.2.- VARIACIONES HORMONALES EN LA MENOPAUSIA..	24
3.2.1.- ESTRADIOL.....	29
3.2.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH).....	33
3.2.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	35
3.2.4.- PROLACTÍNA.....	38
3.3.- VARIACIONES LIPÍDICAS EN LA MENOPAUSIA.....	39
3.4.- VARIACIONES DEL CALCIO EN LA MENOPAUSIA.....	43
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
4.1.- MATERIAL.....	48
4.1.1.- POBLACIÓN A ESTUDIAR.....	48
4.1.1.1.- MUJERES PREMENOPÁUSICAS.....	49
4.1.1.2.- MUJERES MENOPÁUSICAS.....	50

4.1.1.3.- MUJERES POSMENOPÁUSICAS.....	51
4.1.1.4.- MUJERES FERTILES CONTROL.....	52
4.1.2.- MUESTRAS ANALITICAS.....	53
4.2.- MÉTODOS.....	54
4.2.1.- METODOLOGIA ANALÍTICA.....	55
4.2.1.1.- ESTRADIOL.....	55
4.2.1.2.- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH).....	59
4.2.1.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	61
4.2.1.4.- PROLACTINA.....	63
4.2.1.5.- COLESTEROL	65
4.2.1.6.- APOLIPOPROTEÍNA A1 (APO A1).....	67
4.2.1.7.- LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD HDL.....	68
4.2.1.8.- APOLIPOPTOTEÍNA B (APO B).....	69
4.2.1.9.- LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD LDL.....	70
4.2.1.10.- TRIGLICÉRIDOS.....	71
4.2.1.11.- CALCIO.....	73
4.2.2.- METODOLOGIA ESTADÍSTICA.....	75
4.2.2.1.- ANALISIS DE DATOS.....	75
5.- RESULTADOS.....	83
5.1.- ESTRADIOL.....	90

5.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH).....	92
5.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	94
5.4.- PROLACTINA.....	96
5.5.- COLESTEROL.....	98
5.6.- APOLIPOPROTEINA A1 (APO A1).....	101
5.7.- LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD HDL.....	102
5.8.- APOLIPOPROTEÍNA B (APO B).....	103
5.9.- LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD LDL.....	106
5.10.- TRIGLICÉRIDOS.....	109
5.11.- CALCIO EN SANGRE.....	112
5.12.- CALCIO EN ORINA.....	114
5.13.- MUJERES PREMENOPAUSICAS.....	116
5.13.1.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH).....	119
5.13.2.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	120
5.14.- MUJERES PREMENOPAUSICAS Y CONTROL.....	122
5.14.1.- FASE FOLICULAR.....	122
5.14.2.- FASE LUTEINICA.....	125
5.14.3.- FASE OVULATORIA.....	128
5.15.- ASOCIACIÓN LINEAL ENTRE LAS VARIABLES.....	131
5.15.1- MUJERES PREMENOPAUSICAS	137
5.15.2.- MUJERES MENOPAUSICAS.....	140
5.15.3.- MUJERES POSMENOPAUSICAS.....	144

6.- DISCUSIÓN.....	147
6.1.- ESTRADIOL.....	150
6.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH).....	152
6.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	154
6.4.- PROLACTINA.....	156
6.5.- COLESTEROL.....	158
6.6.- APOLIPOPROTEINA B (APO B).....	160
6.7.- APOLIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL).....	161
6.8.- TRIGLICERIDOS.....	163
6.9.- CALCIO EN SANGRE.....	165
6.10.- CALCIO EN ORINA.....	167
6.11.- ANALISIS DE MUJERES PREMENOPAUSICAS.....	168
6.11.1.- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH).....	170
6.11.2.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	171
7.- CONCLUSIONES.....	172
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	175

1.- HIPÓTESIS

1.- HIPÓTESIS

La Internacional Menopause Society en 1976, en Francia definió como Climaterio el periodo de transición desde el estado reproductivo al no reproductivo. Es el periodo de la vida en el que se producen alteraciones ováricas, endocrinas, neurológicas y clínicas.

El climaterio no supone una brusca desaparición de las hormonas ováricas, si no una decadencia lenta por lo que los estrógenos perduran a veces mucho tiempo. Sin embargo la cantidad segregada es mucho menor por lo que se produce un estado de atrofia y regresión de todos los organos genitales, ZHELLEZNOV BL y aut. 1990. Se producen importantes cambios hormonales que conducen a la desaparición de la capacidad reproductiva, modificandose el aparato genital y otros sistemas del organismo, ORTIZ QUINTANA L. 1991. El eje hipotalámico-hipofiso-gonadal es de vital importancia en el sistema endocrino y se autorregula mediante un sistema de retroacción BERLANGA E. y aut. 1996.

El climaterio comprende tres fases: Premenopáusica, Menopáusica y posmenopáusica.

RAVN SH. y aut. 1994 definen la menopausia como el cese de la menstruación y terminación del periodo fértil de la mujer, y observan cambios hormonales: disminución del nivel de progesterona, seguida de un descenso de producción de estrógenos. Señalan que los síntomas asociados a la menopausia pueden aliviarse con terapia de reemplazo hormonal. Las ventajas de este tratamiento son la regulación de la

menstruación y la prevención de los cambios atróficos del aparato urogenital. Las mujeres con riesgo de osteoporosis se benefician de esta terapia, aunque deba complementarse con una toma extra de calcio, vitamina D y calcitonina, así como actividad física y reducción de cigarrillos. Las mujeres con riesgo de enfermedad cardiovascular se benefician también con esta terapia hormonal, aunque debe tenerse en cuenta las desventajas, como son el riesgo de cálculos de vesícula y los cánceres de endometrio y senos. Las mujeres no fumadoras tienen un periodo de premenopausia más largo. Por el contrario, McKINLAY y aut. 1992, observaron un grupo de mujeres fumadoras con un periodo de premenopausia más corto a la edad de 47 ± 5 años. Los niveles de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas sufren variaciones y significativas en las mujeres fumadoras. HEARBO J. y aut. 1990.

La menopausia es el comienzo de la última menstruación que normalmente ocurre alrededor de los 51 ± 2 años.

2.- OBJETIVOS

2.- OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es, en cada una de las tres fases del climaterio, estudiar las alteraciones de cada grupo para observar como prevenir estas molestias.

Las tres fases son:

1º) Premenopáusia: el periodo anterior a la ultima menstruación, que ocurre aproximadamente entre los 45 y los 50 años de edad, produciendose perdida de la ovulación y maduración folicular incompleta.

2º) Menopáusia: comienza esta fase con la ultima menstruación de la mujer, que ocurre alrededor de los 51 años, caracterizandose por la falta completa del desarrollo folicular.

3º) Posmenopáusia: es el periodo posterior a la ultima menstruación, que sucede aproximadamente a partir de los 52 años, produciendose un desarrollo del intersticio ovárico como glándula endocrina.

Las determinaciones analíticas a estudia son las siguientes:

A.- Determinaciones hormonales.

A.1.- ESTRADIOL

A.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)

A.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

A.4.- PROLACTINA

B.- Determinaciones bioquímicas

B.1.- COLESTEROL

B.2.- APOLIPOPROTEINA A1 (APO A1)

B.3.- LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD HDL

B.4.- APOLIPOPROTEÍNA B (APO B)

B.5.- LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD LDL

B.6.- TRIGLICÉRIDOS

B.7.- CALCIO EN SANGRE

B.8.- CALCIO EN ORINA

Los objetivos de dicho estudio son los siguientes:

1: En tres poblaciones de mujeres, 1)premenopáusicas, 2)menopáusicas y 3)posmenopáusicas: estradiol, hormona foliculo estimulina, hormona luteotropina y prolactina; lipidico, colesterol, apolipoproteína A1, HDL-colesterol, apolipoproteína B, LDL-colesterol y triglicéridos, y del ión calcio en sangre y orina.

2: Influencia del tabaco en las tres poblaciones, en los niveles de estradiol, hormona foliculo estimulina, hormona luteotropina, prolactina, colesterol, apolipoproteína A1, HDL-colesterol, Apolipoproteína B, LDL-colesterol, triglicéridos, y calcio en sangre y orina, en los tres grupos de mujeres.

3: Comprobar, en el grupo de las mujeres premenopausicas, si la fase menstrual en la que se encuentran (folicular, ovulatoria o luteínica), influye en los valores medios

de las variables citadas anteriormente.

4: Posible correlaciones lineales entre las variables citadas anteriormente en los tres grupos de mujeres.

5: Comparar estos tres grupos frente a un cuarto grupo de mujeres fértiles, para ver que sucede en el organismo de la mujer al pasar de una fase reproductiva a otra anovulatoria no reproductiva.

3.-REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

3.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En la actualidad se estudia la menopausia como una ciencia especial, debido al aumento de la esperanza de vida y a la prolongación de la vida sexual de la mujer.

Al llegar la mujer a una edad aproximada de 50 años experimenta una profunda crisis: no solo viendo desaparecer la menstruación, sino perdiendo en su capacidad reproductiva. Según CLAVERO NUÑEZ JA. 1986 desde ocho años antes, la capacidad reproductiva ha desaparecido, o se ha reducido.

UTIAN WH. 1987 divide este periodo crítico en climaterio precoz, climaterio perimenopáusico y climaterio tardío: el climaterio precoz abarca de los 35 a los 45 años, el perimenopáusico, de los 46 a los 55 años y el tardío de los 56 a los 65 años.

El climaterio va acompañado de cambios generales que bordean el límite de la patología. KALMAR H. 1992.

El ovario se atrofia al llegar a la menopausia. No son la hipófisis ni el hipotálamo los que fallan, sino el ovario mismo, la ovulación se interrumpe y los folículos primordiales se agotan y así la unidad endocrina del ovario, folículo-cuerpo lúteo, desaparece. El ovario sigue siendo estimulado, pero no puede responder con la formación hormonal, estrógenos ni progesterona. BOTELLA 1982.

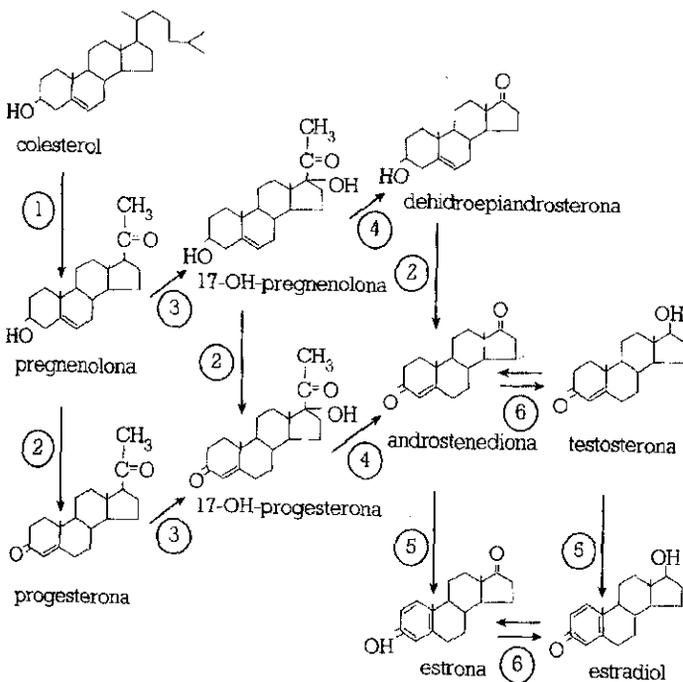
BARBO DM. 1987, indica que ninguna de las mujeres climatéricas deja de tener alteraciones endocrinas. Se produce una alteración hormonal, el ovario deja de responder a la estimulación de las hormonas gonadotropinas y como compensación aumenta la secreción hipofisaria, es decir, al disminuir los estrógenos, aumenta la producción de FSH

y LH. LAMBALK CB. y aut. 1991.

Estos cambios hormonales fundamentalmente consisten en un descenso de los estrógenos de origen ovárico, con formación extraovarica de estos, con una elevación correlativa, debida al descenso estrogénico de la FSH (hormona folículo estimulina) y de la LH (hormona luteotropina). Hoy día puede considerarse definitivamente el climaterio como un gran cambio en las secreciones internas que no sólo comporta la alteración de estas tres hormonas, LH, FSH y Estradiol, sino que también afecta a otras partes endocrinas, como puede ser páncreas, paratiroides, tiroides, capsulas suprarrenales e hipófisis UTIAN WH. 1987.

La glándula suprarrenal sufre una hiperfunción fundamentalmente en su zona reticular

formadora de andrógenos. Estos andrógenos, sobre todo la androstenediona y la dehidroepiandrosterona, sirven de base a la formación de estrógenos en el tejido adiposo a partir del colesterol como puede verse en el esquema 1. donde se observan las vías de estereoidogénesis. GONZALEZ SASTRE F. y aut. 1994.



ESQUEMA 1: Tomado de Gonzalez Sastre. Bioquímica Clínica. 1994. Pag. 463.

En algunas ocasiones y debido a la falta de estradiol, la glándula paratiroides se hiperactiva y contribuye a movilizar los depósitos de calcio y de fósforo en la osteoporosis.

Los estrógenos proporcionan a la mujer una protección amplia frente a todo tipo de envejecimiento. STEVENSON J.C. 1990.

Según BOTELLA LLUSIA J. 1990, en la mujer menopáusica suceden cambios importantes:

1: El útero y el endometrio se atrofia debido a la falta de progesterona y al descenso de la producción de estrógenos, esto lo corrigió con un anillo vaginal de silicona que liberaba estradiol en un estudio que hizo SMITH P. y aut. en 1993.

2: La vagina por falta de estrógenos sufre alteraciones, el contenido de glucógeno disminuye y desaparecen sus saprófitos los bacilos de Doderlain que forman ácido láctico y acidifican la vagina, con lo que se hace mas sensible a infecciones como las causadas por gardnerellas.

La perdida de secreción mucosidad cervical hace que la vagina se vuelva mas seca y mas rígida.

3: La mama postmenopáusica se va haciendo progresivamente atrófica, pierde parénquima y grasa y se hace mas pequeña.

4: El sistema nervioso se altera, el psiquismo sufre cambios importantes, debido a la influencia de los estrógenos sobre el mismo. El estradiol protege a las mujeres de la esquizofrenia desde la pubertad hasta la menopáusia, RIECHER-ROSSIER UN. y aut. 1994

El estrés psicosocial influye en el nivel de hormonas sexuales durante el climaterio segun HUNTER M. 1992.

5: Aparecen los sofocos que no son la expresión de un estado anímico especial, sino un verdadero fenómeno vasomotor independiente del psiquismo. UTIAN WH. 1987.

6: Descalcificación osea debido al descenso de los estrógenos que da lugar a una rarefacción de la matriz osea y a una osteoporosis en las mujeres climatéricas indica STUDD JWW y aut.en 1987.

7: Se produce una alteración de los parámetros lipídicos en sangre debido a esta misma carencia hormonal. TERAN AZ y aut. 1987.

Todos estos fenómenos estan originados por alteraciones neurovegetativas que son consecuencia de disturbios endocrinos, BALLINGER S. 1990. Hay autores como BARBO DM. 1987 que señala lo inconstantes y variables que son los sintomas de las mujeres menopáusicas.

3.1.- ETAPAS A ESTUDIAR

3.1.1.- PREMENOPÁUSIA

TRELOAR AE. y auts. en 1967, estudiando la aparición de distintos cambios en el ciclo menstrual cree que el climaterio empieza a los 41 años.

LAURITZEN CH. 1976, divide las fases críticas de la mujer en premenopáusia, menopáusia y posmenopáusia. El periodo premenopáusico del climaterio o premenopáusia comprende de los 45 a los 50 años, existiendo en esta fase, pérdida de ovulación y maduración folicular incompleta.

El climaterio comienza cuando la mujer tiene sus primeros síntomas: regresión del tamaño de los genitales, sobre todo del útero, citología vaginal hipoestrogénica, menstruaciones escasas y sofocos. VOET RL. 1983.

Según BOTELLA 1990, otro criterio climatérico es, cuando la mujer que aun menstruando con regularidad, pierde su fertilidad, por hacerse anovulatoria o por presentar abortos precoces y climaterio perimenopáusico es cuando la mujer aparentemente es normal sin embargo desaparece la luteinización con maduración del folículo sin ovulación, aunque hay menstruación, esto sucede poco a poco y estos ciclos son anovulatorios.

Esta etapa dura varios meses o años y se van presentando irregularidades en las cuales aparece un desequilibrio hormonal con hiperestrogenismo causado por el descenso en la producción de progesterona y mantenimiento del nivel de estrógenos.

Suele haber trastornos en piel, acné y vello en labio superior y puede haber también caída del pelo.

En el síndrome premenstrual suele haber hinchazón generalizada (abdomen, piernas y manos). Las mamas se ponen tensas y sensibles, se producen dolores de cabeza, trastornos de carácter (nerviosismo e irritabilidad) y pueden aparecer asma y herpes.

CORSON SL. 1993 observa que con la terapia de reemplazo de estrógenos, se previenen los síntomas adversos asociados con la menopausia.

Entre los trastornos tróficos de mama y útero se observan alteraciones menstruales, TAN HEV S. y aut. 1990, riesgo de cáncer de endometrio LA VECCHIA C. y auts. 1991 y mama, SISMONDI P. y aut. 1990.

HANSEN MA. 1994, observó en un grupo de mujeres premenopáusicas que la actividad física sola, no tenía influencia sobre la masa ósea, pero en combinación con la toma de calcio, se producía un efecto aditivo.

3.1.2.- MENOPAUSIA

La menopausia sucede cuando se produce la retirada de las menstruaciones alrededor de los 50 años.

La menopausia es el centro del climaterio, pero menopausia no es climaterio ni es sinónimo de él.

La menopausia es un momento que solo se puede definir a posteriori, cuando la mujer lleva por lo menos seis meses o un año, sin presentar la menstruación. Cuando la menstruación ya desaparece del todo, es cuando se sabe el momento exacto de la menopausia. En la fase menopáusica (alrededor de los 51 años) existe una falta completa del desarrollo folicular.

En cada caso la duración de la edad crítica será distinta, y esta diferente duración dependerá de muchos factores como fertilidad, constitución endocrina, factores genéticos, factores ambientales.

La fase Menopáusica se caracteriza por desequilibrios endocrinos, descensos de los niveles séricos de estradiol, elevación de LH y FSH así como descenso de Prolactina. La secreción uterina del ovario decae y se altera. Desaparece la menstruación porque cesa definitivamente la función ovarica. UTIAN WH. 1987.

RYMER J. y aut.1994, estudiando un grupo de cien mujeres menopausicas a las que sometió a terapia estrogenica, observó que las mujeres mas jovenes y con menopausia mas reciente, volvieron a menstruar, llegando a la conclusión de que dichas mujeres pueden tener aun producción de estrógenos endógenos.

Hay factores que influyen en la menopáusia:

1.- Ejercicio: según MAUGARS Y. y aut. 1994, el deporte tiene efectos favorables sobre la mineralización del hueso, pero en deporte de alta competición, su efecto es negativo, ya que aparecen amenorreas prematuras y osteoporosis en las atletas.

2.- El nivel socio-económico parece ejercer una influencia en la edad del declinar sexual y la menopausia se retrasa a medida que progresa el desarrollo de la sociedad.

3.- Las Enfermedades autoinmunes: GIGLIO T. y aut. 1994, indica que las mujeres fértiles, son más susceptibles de padecer enfermedad autoinmune que los hombres, pero esta susceptibilidad desaparece después de la menopáusia.

4.- La Nutrición: en los países de mala nutrición se observa que la edad de la menopáusia es notablemente inferior que en los demás países.

5.- El tabaco: LINDSQUIT O. y aut. 1979 ha estudiado en Suecia dos grupos de mujeres, unas habitualmente fumadoras y otras no fumadoras, y han visto que, en efecto, la menopausia se adelanta de un modo significativo por el uso del tabaco.

6.- Los contraceptivos orales: existe una relación en la aparición de tumores de mama entre una fase y otra de la premenopáusica a la fase posmenopáusica, NIKOLIC D. y aut. 1991 y cáncer de ovario, PARAZZINI F. y aut. 1991.

BAGUR A y aut. 1990 indican que hay un riesgo de aparición de osteoporosis entre las mujeres menopausicas.

3.1.3.- POSMENOPÁUSIA

La posmenopáusia es el periodo comprendido, entre los 50 y los 55 años de la mujer, BOTELLA 1990. Muchas patologías climatéricas, como la osteoporosis, se solapan con la involución senil, de forma que muchas mujeres se vuelven osteoporóticas no como consecuencia inmediata de la falta de sus menstruaciones sino como un efecto progresivo de una involución senil.

TRANQUILLI AL. y aut. 1994 indica que una dieta rica en calcio es favorable para las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas.

Sucedan también otros fenómenos clínicos como alteraciones en la lipidemia o en las coronarias señala UTIAN WH. 1987 debido a la posmenopáusia y al envejecimiento. NABULSI AA. y aut. 1993 en un estudio de mujeres posmenopáusicas, observó que la terapia de reemplazo hormonal de estrógenos, tiene un efecto favorable sobre la enfermedad cardiovascular.

En esta fase se produce un lento declinar de la secreción de estrógenos en el ovario y un declive sexual y como consecuencia aumenta la producción de FSH y LH. CAULEY JA. y aut. 1991.

WIDE L. y aut. 1994 en un estudio sobre mujeres posmenopáusicas observaron que administrando estradiol, se contrarrestaba el aumento de LH y FSH propios en esta fase de la vida de la mujer.

MACDONALD AG. y aut. 1994 estudiaron un grupo de mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide a las que trató con terapia hormonal de reemplazo, observando que

con el tratamiento aumentó la densidad ósea y mejoraron los síntomas de la citada enfermedad.

La corteza suprarrenal sufre cambios en esta parte del climaterio, observándose un aumento de producción de andrógenos: testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona y los tres se transforman en estrógenos en el tejido adiposo.

3.2.- VARIACIONES HORMONALES EN LA MENOPAUSIA

Según CALAF J. y aut. 1994 en el eje gonadal femenino, no sólo se regulan simultáneamente las funciones gametogénicas y endocrina del ovario, sino que también se coordinan las funciones de los diferentes órganos que componen el sistema reproductor, existiendo un cambio constante y cíclico hormonal, dependiente del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. Según estos autores el ciclo menstrual, se encuentra dividido en tres fases: folicular, ovulatoria y lútea, como puede verse en la figura 1

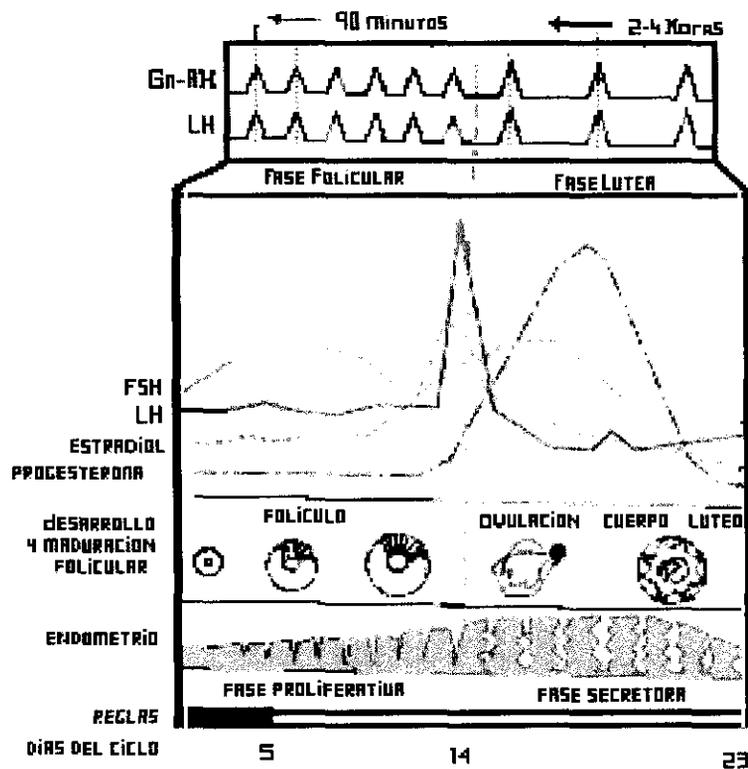


FIGURA 1: Tomada de Calaf J. Bioquímica Clínica. 1994. Pag. 455.

La fase folicular comienza con el desarrollo de una cohorte de folículos, uno de los cuales llega a adquirir el caracter de dominante como puede verse en la figura 2.

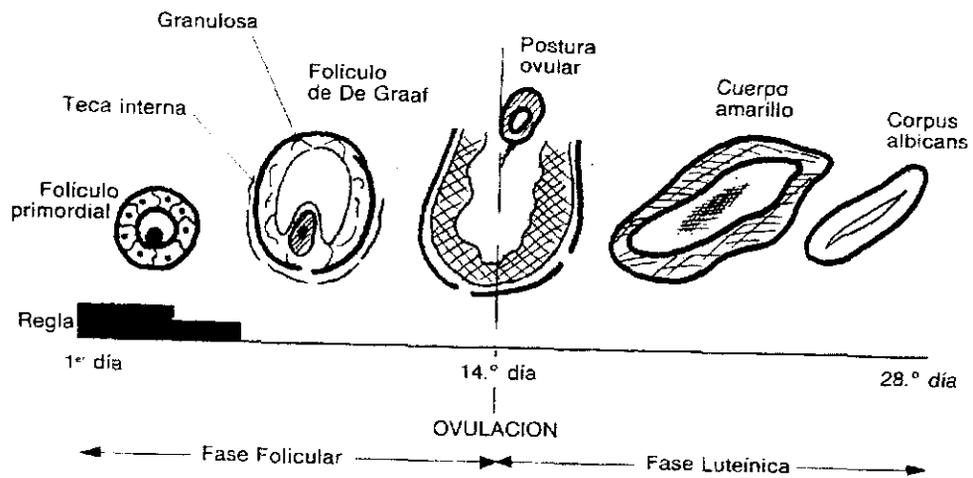


FIGURA 2: Tomada de Ortiz Quintana. Vivir con menopáusia. 1991. Pag. 44.

Cada folículo se compone de un ovocito recubierto por células granulosas que a su vez, están rodeadas por células teca. El desarrollo folicular se inicia con la secreción episódica y pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias inducidas por la Gn-RH en respuesta a la presencia de concentraciones bajas de estrógenos (retroalimentación negativa). Una de estas gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) o luteotropina estimula la síntesis y secreción de esteroides androgénicos en la célula de la teca. La otra gonadotropina hormona estimulante de los folículos (FSH) o folitropina, induce el desarrollo de las células granulosas y estimula la actividad aromática que transformará en estrógenos a los andrógenos producidos en las células de la teca bajo el estímulo de

la LH, como puede verse en la figura 3.

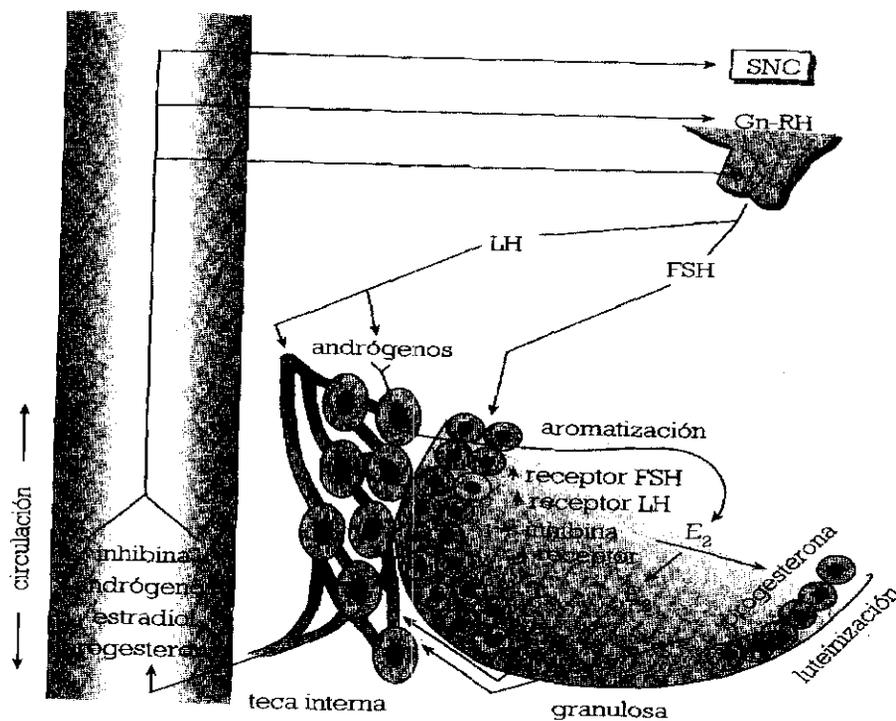


FIGURA 3: Tomada de Calaf J. Bioquímica Clínica. 1994. Pag 464.

Las concentraciones séricas de FSH empiezan a aumentar coincidiendo con la aparición de la menstruación o un día antes de esta. La menstruación es la consecuencia de la disminución de las concentraciones sanguíneas de los estrógenos y progesterona producidos por el cuerpo amarillo del ciclo anterior.

HILLER SG. 1994, señala que alrededor de cuatrocientos folículos maduran y ovulan secuencialmente durante el periodo reproductivo de la vida de la mujer, desde el nacimiento a la menopausia, el otro 98-99% de sus folículos, comienzan el desarrollo, pero nunca lo completan, debido a la estimulación inadecuada de la hormona FSH.

Las hormonas esteroideas proceden del colesterol y se clasifican en:

Andrógenos (testosterona y androstenediona)

Gestágenos (progesterona)

Estrógenos (estradiol y estrona)

Según HOFF R. 1988 los estrógenos son hormonas sexuales femeninas de naturaleza química esteroidea que actúan sobre tejidos periféricos y ovario; sus acciones principales son estimular el desarrollo de las características sexuales secundarias.

Las hormonas esteroideas biológicamente activas son sintetizadas a través de una serie de reacciones enzimáticas que comienzan con un precursor común el Colesterol, que sirve como estructura esquelética básica para todas las hormonas esteroideas, siendo las mas significativas:

1º) El estradiol representa el principal producto de secreción de los folículos maduros.

2º) La progesterona es el principal producto de secreción del cuerpo amarillo.

Las reacciones catabólicas de los esteroides tienen lugar principalmente en el hígado.

En la menopausia existe una hipofunción ovárica debido al agotamiento progresivo de los ovocitos y la desaparición de su efecto estimulante sobre las células granulosa y tecales. Debido a una disminución del efecto de retrocontrol esteroide sobre el Hipotálamo o Hipófisis, los niveles de gonadotropina se elevan.

Hormonas gonadotropinas:

Hormona folículo estimulante (FSH): Su composición química es proteica.

El tejido efector de la FSH son los folículos ováricos. La FSH estimula el crecimiento de los folículos y la producción de estrógenos en las mujeres.

Hormona luteinizante (LH): Su naturaleza química es proteica.

El tejido efector de la LH es el cuerpo amarillo y su acción principal desencadenar la formación del cuerpo amarillo y la producción de progesterona.

Prolactina: Su naturaleza química es proteica.

Los tejidos efectores de la Prolactina son las glándulas mamarias y su acción principal es iniciar la lactación.

3.2.1- ESTRADIOL

El estradiol es secretado por el ovario y la placenta, ROSS GT. 1985. Es sintetizado en las células granulosas del ovario por aromatización de los andrógenos producidos en las células tecaes. La aromatización es estimulada por la hormona foliculoestimulante (FSH), la cual, a su vez, estimula la producción de los receptores de luteotropina (LH), necesarios para la síntesis de los precursores adrenérgicos.

El estradiol participa tanto en la estimulación como en la inhibición de la liberación de gonadotropinas, ejerciendo, en consecuencia, mecanismos de acción retrógrada positivos y negativos. Al comienzo de la fase folicular, la secreción ovárica de estradiol a partir de las células granulosas es poco importante. En el transcurso de dicha fase, el estradiol estimula el crecimiento del endometrio, haciendo posible la regeneración de aquel después de la menstruación. Hacia la mitad del ciclo, el ovario secreta cantidades aumentadas de estradiol. La mayor secreción de estradiol se produce al estimular una producción aumentada de LH. El nivel aumentado de LH induce la liberación del óvulo por ruptura del folículo maduro, lo que constituye la ovulación. Después de la ovulación, la secreción de estradiol disminuye ligeramente. Durante la fase luteínica, el cuerpo lúteo secreta estradiol y progesterona. Esta caída de los niveles de estradiol y progesterona inicia la menstruación.

La medición de los niveles de estradiol es importante para la evaluación del desarrollo sexual normal (menarquia), de las pausas de infertilidad (ausencia de ovulación, amenorrea, dismenorrea) y de la menopausia. Según este autor, los niveles de

estradiol son permanentemente bajos.

Como la principal fuente de estrógenos de la mujer es el folículo ovárico, la pérdida de la ovulación, por lo tanto de la maduración completa del folículo, supone un notable descenso de los estrógenos, según BURGER HG. 1994 después de la menopausia los niveles de FSH se elevan, coincidiendo con una depresión de los niveles de estradiol, como consecuencia de esto, la medición de FSH, nos sirve para diagnosticar el paso hacia la menopausia. En el primer año después de la menopausia, el estradiol plasmático desciende un 50% desde 160 a 80 pg/ml de promedio. Pero luego este descenso se estabiliza y tarda más de seis años en descender otro 50% y a veces puede producirse hasta una ligera recuperación de los valores.

En la mujer joven, cuando hay un fallo de ovulación, este es casi siempre debido a un fallo gonadotropo. En cambio, en el climaterio hay una hiperestimulación gonadotropa, siendo el ovario el que no responde: hay un agotamiento de los receptores de FSH, como BARBO DM. 1987 ha señalado.

En el ovario hay tres aparatos secretores independientes, que son:

1º) Folículo ovárico, productor de estrógenos (Estradiol y estrona)

2º) Cuerpo amarillo, productor de progesterona y estradiol.

3º) El intersticio, tejido tecal de los folículos atresicos. Este intersticio que se hace más importante al llegar el climaterio, produce, paradójicamente, andrógenos (testosterona y androstendiona). ACKERMAN GE. y aut. 1981. Estos tres aparatos secretores pueden verse en la Figura 4.

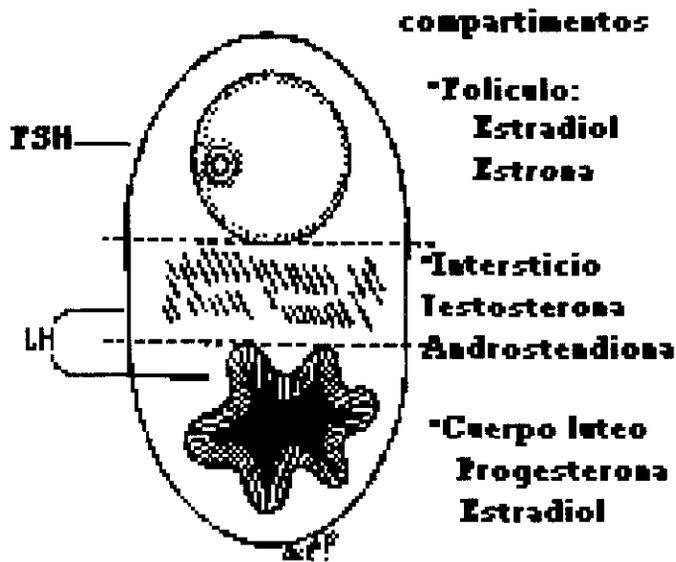


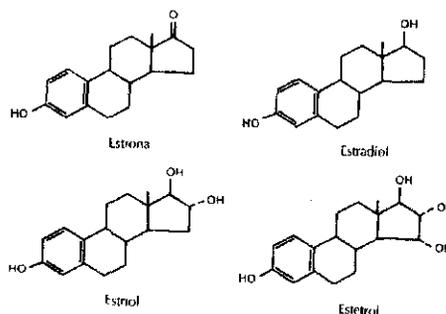
FIGURA 4: Tomada de Botella J. La Edad Crítica. 1990. Pag. 32.

Los niveles en suero de estradiol y estrona, YASUI T. 1995, disminuyen a lo largo de la peri y posmenopáusia, pudiéndose corregir con terapia de reemplazo hormonal.

Si no se produce en la menopausia una virilización, aunque hay cierta proporción de climatéricas que si se virilizan, es por la capacidad del organismo de la mujer climatérica para desembarazarse de los andrógenos transformandolos en estrógenos.

KIRCHENGAST S. 1994, señala que los niveles de estradiol correlacionan positivamente con la cantidad de tejido adiposo de la mujer, esto se debe a la capacidad de aromatización que tiene el tejido adiposo, actuando como una glándula hormonal secundaria después de la menopausia. El proceso de aromatización puede verse en el

Esquema 2:



El ovario de la mujer menopáusica es un órgano androgenico por naturaleza.

Cuando la testosterona y androstendiona no se metabolizan pueden virilizar a la mujer.

En la madurez sexual de la mujer, la FSH hace proliferar la granulosa y la LH la teca. Esta segunda forma androstendiona y testosterona que pasan a la granulosa y allí, bajo la influencia de la FSH, son aromatizadas con formación de Estrona y Estradiol. Este ultimo, ejerce un estimulo sobre el hipotálamo y regula la formación de ambas gonadotropinas, FSH y LH. El aumento de LH, al faltar la acción del estradiol sobre el hipotálamo, determina un aumento de la producción hormonal del intersticio ovárico androsterona y testosterona.

Hay una interconversión estrona-estradiol y viceversa en todas las mujeres. Esta interconversión tiene lugar, primero, en el útero, pero también en el tejido mamario y en la grasa JENSEN J. y aut. 1985.

3.2.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)

Según DAUGHADNY WH. 1985 la FSH y la LH controlan el crecimiento y las actividades de los tejidos de las gónadas. La FSH estimula el desarrollo de los folículos en el ovario. Las células gonadotropas de la pituitaria anterior secretan FSH Y LH como respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) producida en el hipotálamo. En las mujeres sexualmente maduras, la FSH actúa estimulando el desarrollo de los folículos ováricos. Los niveles circulantes de FSH varían en el transcurso del ciclo menstrual, como respuesta al estradiol y a la progesterona. Un aumento pequeño pero significativo de la FSH circulante acompaña a la oleada de LH que ocurre en la mitad del ciclo. Los niveles circulantes de FSH disminuyen durante la fase lútea del ciclo, como respuesta a la producción de estradiol y progesterona por el cuerpo lúteo en desarrollo.

La FSH y la LH son segregadas de manera pulsátil, CROWLEY WF. y aut. 1987 con fluctuaciones rápidas sobre el rango normal. La pulsatilidad de la FSH es, sin embargo menos acentuada que la LH. La liberación de la FSH y de la LH a partir de la pituitaria esta sometida al control de inhibición retrograda que ejercen las gónadas.

En la menopausia, ROSS GT. 1985 la función ovárica disminuye la secreción de estradiol, aumentando los niveles de FSH y LH. Debido a los mecanismos de inhibición retrógrada que regulan la liberación de gonadotropinas, la presencia de concentraciones elevadas de LH y FSH indica una insuficiencia gonadal cuando se acompaña de concentraciones bajas de los esteroides gonadales. En las mujeres, las condiciones clínicas que evolucionan con niveles elevados de FSH y disminución de los esteroides

gonadales incluyen la menopáusia, la insuficiencia ovárica primaria, mientras que en el síndrome del ovario poliquístico los cocientes LH/FSH pueden estar aumentados.

La FSH, BURGER HG. 1994, sirve para diagnosticar la transición desde la perimenopáusia a la menopausia, ya que al rededor de los cuarenta años y continuando los ciclos menstruales normales se produce una elevación de la misma; sin embargo cuando comienzan las alteraciones del ciclo menstrual hay una subida brusca de la FSH, marcando la inización hacia la menopáusia.

Durante la premenopáusia, GAMBACCIANI M. 1994, aumentan los niveles de FSH circulante y disminuye el estradiol, produciendose un deterioro de la función ovárica que puede conducir a una pérdida de masa ósea.

La elevación de la FSH en mujeres menopáusicas, WIDE L. y aut. 1994, puede ser contrarrestada con la administración de 17-beta estradiol.

HUERTA R. 1995, estudió un grupo de mujeres perimenopáusicas y observó que el nivel de FSH se asociaba con el índice de masa del cuerpo y depresión, llegando a la conclusión de que su nivel es mas bajo en mujeres menopáusicas obesas y mas alto en mujeres con depresión.

3.2.3- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

La hormona Luteinizante humana ó LH, es una hormona glucoproteínica compuesta de dos subunidades distintas (alfa y beta). Su peso molecular es de aproximadamente 30.000 daltons PIERCE JG. y aut. 1981. La subunidad alfa de la LH contiene 92 aminoácidos y es esencialmente idéntica a la subunidad alfa de la hormona folículo estimulante (FSH), la hormona tiroestimulante (TSH, tirotropina) y la gonadotropina corionica humana (HCG). La subunidad beta de la LH contiene 112 aminoácidos y difiere considerablemente de la subunidad beta de FSH y de la TSH. Sin embargo, las subunidades beta de la LH y de la HCG son muy similares. Las semejanzas estructurales que existen entre la LH y la HCG son responsables de la similitud de sus propiedades biológicas.

La LH, junto a la FSH, son secretadas por las células gonadotropicas de la hipófisis DAUGHADAY WH. 1985 como hemos visto anteriormente, y como respuesta a la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) por el hipotálamo basal medio. Los esteroides ováricos, principalmente los estrógenos, modulan la secreción de LH y FSH, la cual regula a su vez el ciclo menstrual de las mujeres.

Cuando el folículo y el óvulo contenido en su interior alcanzan su madurez, un aumento de LH causa la ruptura del folículo y la liberación del ovulo. El folículo remanente se transforma en cuerpo lúteo, el cual segrega progesterona y estradiol. Durante las fases folicular y luteínicas las concentraciones de LH son mucho mas bajas que los niveles observados en el momento del aumento de LH. Durante las fases folicular

y luteínica los estrógenos ejercen un efecto retrogrado inhibitorio sobre la liberación de LH. Poco antes de esta, en la mitad del ciclo, los esteroides ováricos, específicamente el estradiol, ejercen un mecanismo de estimulación retrógrada sobre la liberación de LH, ROSS GT. 1985.

Segun este mismo autor, la determinación de la concentración de LH es esencial para predecir la ovulación, para la evaluación de la infertilidad y para el diagnostico de los trastornos hipofisario y gonadales. Concentraciones crecientes de LH preceden a la ovulación, y en los casos en que debe definirse el periodo de fertilidad máxima ya sea para intensificar el contacto sexual o para efectuar la inseminación artificial es importante medir diariamente las concentraciones de LH para predecir la ovulación.

En la menopausia, o después de la ovariectomía, las concentraciones de estrógenos disminuyen a niveles bajos que conlleva una pérdida de su efecto retrógrado inhibitorio sobre la liberación de gonadotropinas y en consecuencia hay un aumento de las concentraciones de LH y FSH.

La administración de estradiol, WIDE L. y aut. 1994, contrarresta la formación de LH, despues de la menopáusia.

La insuficiencia gonadal, una de las causas principales de esterilidad, produce concentraciones elevadas de LH y FSH acompañadas de concentraciones bajas de esteroides gonadales BEASTDAL GH. 1987. En las mujeres, las concentraciones elevadas de LH pueden indicar amenorrea primaria , menopausia. insuficiencia ovárica prematura, síndrome del ovario poliquístico o hipogonadismo hipergonadotropico.

La acción estrogénica no tiene lugar sobre la hipófisis directamente, sino sobre el

hipotálamo, mediante la secreción de LHRH, GAMBACIANI M. y aut. 1987. La hipersecreción hipofisaria de FSH y de LH en realidad es un aumento de la liberación de estas hormonas producida por una liberación de la LHRH. La desaparición de los estrógenos produce la descarga de LHRH. Este aumento es de 7 a 10 veces su valor basal. La castración eleva la LHRH, VELHUIS JD y aut. 1986 y la reposición de estrógenos la reduce a sus valores normales anteriores a la castración.

En la premenopausia, los niveles de LH tienden a subir, BUZZONI R. 1995, consigue disminuir dichos niveles significativamente con un tratamiento de estrógenos.

En la posmenopausia, HEE J. y aut. 1993, observan elevaciones séricas transitorias de LH.

3.2.4.- PROLACTINA

La prolactina humana es una hormona formada por una sola cadena peptídica de 190 residuos aminoácidos y 22,5 Kd de masa molecular.

Fisiológicamente es responsable del inicio y mantenimiento de la lactación de la mujer tras el parto. La secreción de prolactina la realizan las células lactotropas de la adenohipófisis.

Hasta la pubertad no existen diferencias de concentración entre sexos, a partir de este estadio del desarrollo los estrógenos ováricos favorecen la presencia de concentraciones séricas más elevadas en la mujer.

En la menopausia se aprecia una disminución de las concentraciones medias de prolactina, CALAF J. y aut. 1994. Sin embargo CROSIGNANI PG. 1995, observa una hipersecreción de prolactina, tras el fracaso ovárico primario y durante seis meses después.

STUDD JWW. y aut. 1987 observa un aumento de prolactina en suero con descenso de LH a pesar de lo cual se producen sofocos.

El tratamiento con antiestrogénos en mujeres posmenopáusicas, SZAMEL YO. y aut. 1994, aumenta la FSH y LH y disminuye la prolactina llegando incluso a suprimirse dicha secreción, si se utilizan dosis altas de antiestrógenos.

En el estudio de receptores de estrógenos en la vagina humana, PEREZ LOPEZ FR. y aut. 1993 y encontró una correlación positiva entre el estradiol y la prolactina en mujeres posmenopáusicas.

3.3.- VARIACIONES LIPÍDICAS EN LA MENOPAUSIA

Durante muchos años se creyó que la causa de mayor riesgo de arterioesclerosis era una lipidemía y un colesterol altos, pero hoy día se sabe que, en realidad, el mecanismo por el que actúan los estrógenos es a través de la proporción recíproca de los distintos grados de densidad de las lipoproteínas, en la Figura 5 puede verse la estructura de una lipoproteína.



FIGURA 5: Tomado de Gomez Gerique. Bioquímica Clínica. 1994. Pag. 126.

La acción aterogénica de las lipoproteínas depende de su densidad. Esta densidad depende de la proporción relativa de sus diferentes componentes.

Las VLDL y las LDL agravan el pronóstico de enfermedades cardiovasculares, mientras que las HDL lo mejoran.

Las LDL son ricas en colesterol y contienen apolipoproteína B en su superficie

Las LDL transportan el colesterol sanguíneo a los órganos que lo necesitan, principalmente a las glándulas endocrinas formadoras de esteroides. El colesterol si queda en exceso, es liberado por la lisis de los lisosomas y se deposita en placas de ateroma y arteriosclerosis. Pero una parte importante de este colesterol libre en exceso es ligado por las HDL, lo cual hace que esta lipoproteína sea fundamental. Cuanto mayor tasa de HDL haya, tanto mayor cantidad de colesterol puede ser tomada y reconducida al hígado.

Las alteraciones de las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas (dislipémias) están fuertemente asociadas con la arterioesclerosis en la menopausia. La causa de este fenómeno es hoy día bien conocida, BERGE LN. y aut. 1994, indican que los estrógenos mejoran la lipidemia y esta lipidemia previene la arteriosclerosis en general y contra la arteriosclerosis coronaria en particular.

Es conocido el hecho de que la mujer, enferma mas rara vez que el hombre de enfermedad coronaria en los años de la madurez NOTELOVITZ M. y aut. 1983 y que entre los 30 y 40 años, la proporción de infartos en el hombre y en la mujer esta en relación de 8 a 1, pero al llegar la menopausia, esta proporción se altera y las afecciones coronarias se hacen solo un 25% menos frecuentes en la mujer que en el hombre. Si se castra a la mujer, con motivo de una intervención quirurgica, se observa que esta, tiene el mismo riesgo que el varón.

Segun este mismo autor, en la menopausia la lipidemia es muy especial. En mujeres tras seis meses después de la ultima regla, encuentra que el colesterol no ha aumentado, pero que las lipoproteínas están ya alteradas con un aumento de LDL y de VLDL y con un descenso de HDL. Esta inversión de la formula lipídica al cesar las reglas

seria la explicación de que la enfermedad coronaria, tan rara en la mujer joven, sea igual de frecuente que el hombre en la mujer castrada joven y casi tan frecuente, aunque un poco menos en las mujeres posmenopáusicas. El índice colesterol\grasas saturadas esta aumentada en la menopausia CONNOR JL. y aut. 1986 . Todo ello significa que la menopausia altera desfavorablemente la formula lipídica del plasma y los estrógenos restablecen la normalidad. De alguna manera estos esteroides determinan un efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

Los niveles de LDL tienden a subir en la menopáusia, al contrario que las HDL que tienden a bajar, produciendose un riesgo de enfermedad coronaria, TURPIN G. 1995.

Se ha demostrado, NACHTIGALL LE. 1987, que las HDL pueden hacer remover colesterol de las placas de ateroma y competir con las LDL y restarle colesterol. SCHAEFER EJ. y aut. 1994, señala que el aumento de HDL es una garantía contra el deposito de colesterol en las arterias.

En resumen, la condición femenina previene contra la enfermedad coronaria y la pérdida, al menos hormonal de esta condición al llegar el climaterio, deja a la mujer tan expuesta como el varón, a padecer un infarto de miocardio.

La relación grasa en la dieta, colesterol plasmático y arteriosclerosis, es algo hoy día probado OYA M. 1988.

La velocidad de producción de Colesterol (Colesterol absorbido en la dieta mas Colesterol sintetizado en forma endógena) es de aproximadamente 1g/día, HERBERT K. 1988. Existe un equilibrio entre el colesterol absorbido y el secretado, pues aproximadamente 1 g. de Colesterol es secretado en las heces como Acidos Biliares y

Esteroides neutros. Todos los tejidos del organismo forman Colesterol pero el Hígado y el Intestino son las principales fuentes de sintetizar Colesterol endógeno destinado al transporte.

La principal función de los triglicéridos es proporcionar energía a las células. La célula consume ácidos grasos para transformarlos por combustión en CO₂ y H₂O a expensas del Oxígeno molecular.

El organismo humano almacena gran cantidad de Ácidos Grasos en uniones ester con el Glicerol en el tejido adiposo (las proteínas e Hidratos de Carbono liberan menos energía en su combustión).

Las lipoproteínas de baja densidad LDL contienen: un 81% de lípidos, fundamentalmente esteres de colesterol y un 19% de proteínas, casi exclusivamente apolipoproteína B.

Las HDL están formadas por un 50% de lípidos (colesterol y fosfolípidos) y un 50% de proteínas.

Hay dietas, sobre todo las compuestas de grasas animales, que elevan el colesterol, mientras que los compuestos de grasas vegetales y en especial el aceite de oliva, no lo elevan o lo rebajan. El aceite de pescado, especialmente de salmón, que contiene ácidos grasos poliinsaturados, desciende el nivel sérico de colesterol.

3.4- VARIACIONES DEL CALCIO EN LA MENOPÁUSIA.

Este mineral es muy común en la naturaleza y el suelo es siempre rico en calcio. Esto hace que los seres vivos rara vez carezcan de calcio y por lo tanto, el organismo no tiene mecanismos retentivo de él, es decir, no tiene procedimiento de almacenamiento mas que el esqueleto. El hueso no es solo un armazón, el hueso es el principal almacén de calcio de la economía. El calcio es necesario para la regulación de todos los fenómenos vitales. El esqueleto se convierte en una reserva de la hemostasia.

El 30% del hueso es Calcio. El nivel de Calcio que llega al glomérulo aumenta en la hipercalcemia tras la ingesta de Calcio durante la descalcificación osea en la menopausia, dando lugar a hipercalciuria, pero si existe fallo en la función renal entonces habrá hipocalciuria independientemente de que halla hipercalcemia. Hay casos de osteoporosis menopausica en los que puede darse hipercalciuria sin hipercalcemia, ORDÓÑEZ J. 1994. Segun este mismo autor las concentraciones plasmaticas de calcio se controlan a expensa de la mineralización osea, teniendo la calcitonina un efecto hipocalcemiante, la vitamina D3 controla la absorción intestinal del calcio y la parathormona PTH estimula directamente a los osteoclastos liberando calcio desde el hueso por lo cual se incrementan sus concentraciones plasmaticas siendo por lo tanto hipercalcemiante. La vitamina D es necesaria para la absorción intestinal del calcio, y este se elimina por orina y heces. Al intestino llega mas calcio desde las secreciones intestinales que desde la dieta por lo que el calcio fecal proviene en su mayoria del no reabsorbido a partir de las secreciones. Este mismo autor indica, que una cuarta parte de

las mujeres posmenopáusicas se afectan de osteoporosis. Todos los agentes, calcio, flúor, vitamina D, estrógenos, calcitonina, etc. que influyen en el aumento o disminución de la masa osea, no actúan directamente, sino influyendo en el ritmo de la remodelación.

Es causa de hipercalcemia la interrupción de esteroides en la menopausia REGINALD T. 1990, aunque también se puede encontrar en descalcificación osteoporótica menopausica un Calcio normal. En la descalcificación osea posmenopáusica hay disminución de absorción intestinal de Calcio, la administración de suplemento de Estrógenos aumenta la absorción intestinal de Calcio y el Calcio sérico, estos datos han sido interpretados como un indicio de que la deficiencia de estrógenos provoca una Osteoporosis Posmenopáusica por aumento de reabsorción osea, la cual libera Calcio en el espacio extra celular y de este modo suprime la secreción de Parathormona, la síntesis de Calcitrol y la absorción intestinal de Calcio.

El mecanismo de acción es indirecto y afecta por lo menos a la calcitonina, a la parathormona y al metabolismo y absorción intestinal del calcio LINDSAY R. 1987.

Una alteración que puede afectar a la mujer menopáusica, es la descalcificación osea. Esto da lugar a una pérdida de masa osea, con fragilidad de los huesos y tendencia a las fracturas. Fue ALBRIGHT F. y aut. el primero que descubrió la osteoporosis Posmenopáusica en el año 1941.

Es comparable la densidad osea y los marcadores bioquímicos de la remodelación del hueso en suero, calcio, fosfatasa alcalina, osteocalcina y calcio urinario/creatinina. POUILLES JM. y aut. 1994.

El aumento del calcio y el fosforo y de la base orgánica (osceina) que los sustenta

y que con ellos constituye la masa ósea, depende del juego construcción/destrucción del hueso. Osteoblastos y osteoclastos están trabajando toda la vida, y el hueso se está formando y destruyendo constantemente. En la época madura se alcanza un equilibrio entre ambos, pero en la vejez la pérdida ósea por actividad de los osteoclastos es mayor, y la masa ósea va disminuyendo lentamente. La pérdida de masa ósea, en la mujer, que aparece en la menopausia y proviene de la falta de estrógenos dando lugar a la osteoporosis tipo 1 o climática.

El estradiol y otros estrógenos, lo que hacen es favorecer las condiciones metabólicas del metabolismo del calcio, pero no aceleran el proceso osteoblastico y, por lo tanto, el incremento de la masa ósea una vez perdida. Hay que pensar, por tanto, que el efecto de la deprivación estrogénica no se ejerce directamente sobre el hueso.

Los estrógenos modifican el metabolismo del calcio a través de un complicado mecanismo que implica a la calcitonina a la parathormona y a la vitamina D, FALCH y aut. 1987. Según esta hipótesis, el estradiol y otros estrógenos, aumentarían la secreción de calcitonina, la cual actuaría formando la reabsorción ósea y, consecutivamente, disminuyendo el nivel de calcio en sangre. Un calcio sanguíneo bajo es el estimulante adecuado a la secreción paratiroidea que secretaría en mayor cantidad. MC DERMOMTT y aut. 1994, indican que en mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo, al tratarlas con terapia de reemplazo de estrógenos, disminuye la pérdida de masa ósea.

Autores, como PARK CYC. 1983, que discuten el mecanismo de acción de los estrógenos sobre el metabolismo del calcio y sobre la descalcificación.

La pérdida de la absorción intestinal del calcio o su excesiva movilización y

perdida urinaria causa empobrecimiento oseo en la menopausia. El fosforo se asocia secundariamente a este proceso, pero tiene un importante papel equilibrando la absorción y circulación del calcio. CARONE D. y aut. 1994, se basa en parámetros bioquímicos como calcio en sangre y orina, para diagnosticar mujeres posmenopáusicas.

La densidad osea optima depende de la cantidad de hormonas sexuales, las mujeres pierden los estrógenos en la menopáusia, produciendose una perdida de masa osea, señala ZIEGLER R. 1995. Con respecto a la alimentación, calcio y vitamina D, son contribuyentes importantes para la masa osea, las mujeres osteoporoticas absorven menos calcio intestinal, debido a la vitamina D y a su receptor genetico.

Un balance negativo de calcio se puede producir por falta de estrógenos (menopausia) o por una dieta inadecuada STOCK JL y aut. 1985.

TANQUILLI AL. y aut. 1994, señala que la dieta rica en calcio, magnesio y fosforo, están relacionadas con el contenido mineral del hueso, retardando la osteoporosis menopausica. El calcio de la dieta en la mujer menopausica necesita los estrógenos para ser absorbido según demuestra DRINKWATER BL. y aut. 1986.

La perdida de hueso lleva asociada una elevación del indice Ca/Cr en orina según LINDSAY R. y aut. 1984 elevandose al pasar de premenopáusia a posmenopáusia.

BURNELL JM. y aut. 1986, ven que la asociación vitamina D-calcio es eficaz en la prevención de la descalcificación osea menopausica.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- MATERIAL

4.1.1.- POBLACIÓN A ESTUDIAR

1: Se ha estudiado una población de 180 mujeres, sin patología clínica relevante, que acudieron a consulta para realizar una revisión médica rutinaria, con edades comprendida entre 36 y 76 años. Se les ha clasificado en tres grupos distintos, realizándoseles una encuesta con las siguientes preguntas: edad, fecha de la última regla, síntomas y si son o no fumadoras y a continuación se les ha realizado un estudio objetivo del trabajo:

Perfil Hormonal: Estradiol, FSH, LH, Prolactina.

Perfil Lipídico: Colesterol, Apo A1, HDL, Apo B, LDL, Triglicéridos.

Ion Calcio: Calcio en sangre y calcio en orina.

2: Finalmente se ha formado un cuarto grupo de 30 mujeres fértiles, con ciclo menstrual normal, con edades comprendidas entre 15 y 35 años, La edad media del grupo de mujeres fértiles fue de 28 años. se les ha realizado las mismas pruebas y se las ha considerado como grupo control.

4.1.1.1- GRUPO 1: MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Este grupo esta formado por 60 mujeres sanas, premenopáusicas, con una edad media de 43 años, con menstruaciones aunque, empezando a presentar algunas irregularidades y síntomas premenopáusicos en gran parte de ellas.

1: Se les ha tenido en cuenta en que fase del ciclo se encontraba (folicular, ovulatorio y luteo).

2: Se les ha clasificado en fumadoras ó no

4.1.1.2.- GRUPO 2: MUJERES MENOPÁUSICAS

Formado por 60 mujeres menopáusicas, con una edad media de 49 años, con ausencia de 0 a un año de la última menstruación y con síntomas menopausicos: sofocos, depresión, cefaleas, insomnio etc.

1: Se han tomado a aquellas que tienen una ausencia de la última menstruación de 0 a 1 año

2: Se han clasificado en fumadoras ó no.

4.1.1.3.- GRUPO 3: MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Se encuentra formado por 60 mujeres sin patología clínica relevante, con una edad media de 59 años, con síntomas menopáusicos mas acusados, como descalcificación osea etc.

1: Presentan ausencia total de menstruación desde por lo menos un año antes.

2: Se ha diferenciado según sean fumadoras ó no.

4.1.1.4. - GRUPO 4: MUJERES FERTILES CONTROL

Formado por 30 mujeres con edades comprendida entre 16 y 35 años. La edad media del grupo de mujeres fértiles fue de 28 años. Sin ningun sintoma especial, se les ha tenido en cuenta que no esten embarazadas, que no esten en periodo lactante y que no esten con tratamientos hormonales.

Se las ha clasificado:

1: Con ciclo menstrual normal y teniendo en cuenta en que fase del ciclo se encontraban (folicular, ovulatoria ó luteínica).

2: Según sean fumadoras ó no.

4.1.2.- MUESTRAS ANALÍTICAS

SANGRE

Se extrajeron mediante venipunción antecubital, 10 ml. de sangre total. Las muestras después de la coagulación se centrifugaron a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos, separándose seguidamente el suero en tres partes, una para procesar inmediatamente (parámetros bioquímicos) y dos para congelar a -20°C, de estas, una se utiliza para procesar hormonas.

ORINA

Se ha recogido la orina en recipiente estéril, determinándose la calciuria directamente.

4.2- MÉTODOS

4.2.1.- METODOLOGÍA ANALÍTICA

4.2.1.1.- ESTRADIOL

Se ha seguido el método de DANDLIQUER W.B. 1978, que utiliza la tecnología de inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA.

El autoanalizador empleado ha sido un IMX. El sistema IMX efectúa ensayos inmunológicos utilizando las técnicas de sustrato enzimático fluorescente.

Esta técnica de inmunoensayo enzimático, utiliza micropartículas submicromicas como medio de captura de la sustancia a analizar. Este tipo de ensayo se denomina inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA, que es una variedad del método clásico ELISA.

La tecnología de inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA utiliza micropartículas submicronicas recubiertas de una molécula de captura específica para la sustancia a analizar cuya concentración se va a medir. El área de superficie efectiva de las micropartículas y la distancia de difusión entre la sustancia a analizar y la fase sólida resultan en un aumento de la cinética del ensayo y un acortamiento de los tiempos de incubación necesarios, por lo que permite completar ensayos en un tiempo más corto que otros inmunoensayos enzimáticos. Junto con la sustancia a analizar unida, las micropartículas se separan de la mezcla de reacción, uniéndose irreversiblemente a la matriz de fibra de vidrio en la celdilla de reacción.

Los reactivos IMX Estradiol y la muestra se agregan a una celdilla de reacción.

*La sustancia a analizar se une a las micropartículas, para ello, se dispensan: la muestra, las micropartículas recubiertas de anti-estradiol y el tampón, en la cavidad de incubación de la celdilla de reacción, formandose un complejo anticuerpo-estradiol.

*Una alícuota de la mezcla anterior (que contiene el estradiol unido a las micropartículas recubiertas de anti-estradiol) se transfiere a la matriz de fibra de vidrio.

*La matriz se lava para eliminar los materiales no unidos.

*El conjugado de estrógeno, marcado con fosfatasa alcalina se dispensa sobre la matriz y se fija a los lugares de unión con anticuerpo libres, formando un “sandwich” anticuerpo-sustancia a analizar-conjugado.

*La matriz se lava otra vez para eliminar los materiales no unidos.

*El sustrato, fosfato de 4-metil-umbeliferona, se agrega a la matriz y el producto fluorescente se mide por el sistema óptico.

Este dispositivo mide la cantidad del producto fluorescente a través de la matriz de fibra de vidrio. La concentración de 4-metil umbeliferona a nivel de la matriz es proporcional a la concentración de la sustancia a analizar en la muestra (estradiol).

Reactivos:

R1.- El reactivo R1 contiene microparticulas recubiertas de anti-estradiol (anticuerpos), en un tampón con estabilizantes de proteínas.

R2.- El reactivo R2 esta formado por el conjugado de estrógeno y fosfatasa alcalina en tampón con estabilizantes de proteínas. Concentración mínima: 0,1 mcg/ml.

R3.- El reactivo R3 esta formado por sustrato fluorescente de fosfato de 4-metil-unbeliferona, 1,2 mM en tampón.

R4.- El reactivo R4 es un tampón que contiene surfactante. Celdilla de reacción con una matriz de fibra de vidrio para ligar el complejo inmune.

Unidades utilizadas: Pg/ml.

Valores de referencia:

Mujeres en fase folicular = 9 a 221 pg/ml

Mujeres en fase ovulatoria = 83 a 690 pg/ml

Mujeres en Fase luteinica = 26 a 408 pg/ml

Mujeres Posmenopáusicas = 0 a 86 pg/ml

Calibradores utilizados:

Los seis calibradores contienen estradiol preparado en suero humano, con las siguientes concentraciones: 0-50-250-750-1.500-3.000 pg/ml.

Controles:

Los Controles empleados contienen estradiol en suero humano, que tienen los siguientes rangos de concentración:

controles	Concentración de estradiol (pg/ml)	Rango	pg/ml
L(bajo)	150	95	205
M(medio)	500	355	645
H(alto)	1.125	820	1.430

4.2.1.2.- HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)

El método utilizado es el de DANDLIKER W.B. 1978, que es un inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA para la determinación cuantitativa de la hormona foliculo estimulante (FSH) en suero humano.

Fundamento: se basa en la tecnología de inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA. La metodología a seguir es la siguiente:

*Se distribuyen la muestra y las micropartículas recubiertas de anti-FSH a la cavidad de incubación de la celda de reacción.

*La FSH se une a las micropartículas recubiertas de anti-FSH para formar un complejo anticuerpo-antígeno.

*Una alícuota de la mezcla de reacción que contiene el complejo anticuerpo-antígeno unido a las micropartículas, se transfiere a la matriz de fibras de vidrio.

*La matriz se lava con el tampón de lavado para eliminar los materiales no unidos.

*El conjugado de anti-FSH (fosfatasa alcalina) se distribuye sobre la matriz y se une al complejo anticuerpo-antígeno.

*La matriz se lava para eliminar los materiales no unidos.

*El sustrato, fosfato de 4-metilumbeliferona, se agrega a la matriz y el producto fluorescente se mide por el sistema óptico.

Reactivos:

R1.- Este reactivo esta formado por microparticulas recubiertas de anti-FSH, en

tampón con estabilizadores de proteína.

R2.- Formado por el conjugado anti-FSH y fosfatasa alcalina en tampón con estabilizadores de proteína. Concentración mínima: 0,1 mcrg/ml.

R3.- Esta formado por fosfato de 4-metilumbeliferona, 1,2 mM en tampón.

R4.- Es el tampón de lavado que contiene surfactante.

Unidades: mUI/ml.

Valores de referencia:

Mujeres en fase folicular = 3 a 20 mUI/ml.

Mujeres en fase ovulatoria = 9 a 26 mUI/ml.

Mujeres en fase luteinica = 1 a 12 mUI/ml.

Mujeres Posmenopáusicas = 18 a 153 mUI/ml.

Calibradores

Los seis calibradores FSH han sido calibrados frente a la Segunda Preparación de Referencia Internacional para la FSH humana (78/549) suministrada por la OMS y preparados en suero bovino en las siguientes concentraciones:0-1-10-50-100-150 mUI/ml.

Controles:

Los tres controles FSH han sido preparados con FSH en suero de ternera, para dar los siguientes rangos de concentración:

controles	Rango de concentración de FSH(mU/ml)
L(bajo)	3,5-6,5
M(medio)	18-32
H(alto)	53-97

4.2.1.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

El método empleado es el de DANDLIKER W.B. 1978, que es un inmunoensayo enzimático de micropartículas para la determinación cuantitativa de la hormona luteinizante (LH) en suero humano.

La metodología seguida es la siguiente:

*Se distribuye la muestra y las micropartículas recubiertas de anti-LH en la cavidad de incubación de la celda de reacción.

*LA se une a las micropartículas recubiertas de anti-LH para formar un complejo anticuerpo-antígeno.

*Una alícuota de la mezcla de reacción que contiene el complejo anticuerpo-antígeno unido a las micropartículas, se transfiere a la matriz de fibras de vidrio. Las micropartículas se unen de manera irreversible a la matriz de fibras de vidrio.

* El conjugado anti-LH (fosfatasa alcalina), se distribuye sobre la matriz y se une al compuesto anticuerpo-antígeno.

*La matriz se lava para eliminar los materiales no unidos.

*El sustrato, fosfato de 4-metilumbeliferona, se agrega a la matriz y el producto fluorescente se mide por el sistema óptico.

Unidad utilizada = mUI/ml.

Valores de referencia:

Mujeres en fase folicular = 2 a 15 mUI/ml.

Mujeres en fase ovulatoria = 22 a 105 mUI/ml.

Mujeres en fase luteinica = 0,6 a 19 mUI/ml.

Mujeres Posmenopáusicas = 16 a 64 mUI/ml.

Reactivos:

R1.- Esta compuesto de micropartículas recubiertas de anti-LH en tampón.

R2.- Esta formado por conjugado anti-LH y fosfatasa alcalina en tampón con estabilizadores de proteína. Concentración mínima: 0,5 mcrg/ml.

R3.- Esta compuesto por 1,2 mM de fosfato de 4-metilumbeliferona, en tampón.

Calibradores:

Los 6 calibradores de LH han sido calibrados frente al First International Reference Preparation 68/40 para LH de la OMS y han sido preparados en suero de ternera a las siguientes concentraciones: 0-2-10-25-100-250 mUI/ml

Controles:

Los tres controles LH contienen LH preparada en suero bovino procesado, para dar los siguientes rangos de concentración:

control	RANGO DE CONCENTRACIÓN DE LA (MUL/ml)
L(bajo)	3,5-6,5
M(medio)	30-50
H(alto)	57-103

4.2.1.4-. PROLACTINA

El método utilizado es el de DANDLIKER WB. 1978, que es un inmunoensayo enzimático de micropartículas MEIA, para la determinación cuantitativa de la hormona Prolactina en suero humano.

La metodología seguida es la siguiente:

*Se dispensan la muestra, el diluyente, el conjugado antiprolactina-fosfatasa alcalina y las micropartículas recubiertas de anti-prolactina en la cavidad de incubación de la celda de reacción.

*La Prolactina se une al anticuerpo marcado enzimáticamente y a las micropartículas recubiertas de anticuerpo para formar un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.

*Una alícuota del complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo se transfiere a la matriz de fibras de vidrio. Las micropartículas se unen de manera irreversible a esta matriz.

*La matriz se lava para eliminar los materiales no unidos.

*El sustrato, fosfato de 4-metilumbeliferona, se agrega a la matriz y el producto fluorescente se mide por el sistema óptico.

Reactivos:

R1.- Esta formado por micropartículas recubiertas de anti-Prolactina, en tampón.

R2.- Esta constituido por el conjugado anti-prolactina y fosfatasa alcalina en tampón con estabilizadores de proteína. Concentración mínima: 0,1 mcrg/ml.

R3.- Esta compuesto por 1,2 mM de fosfato de 4-metilumbeliferona, en tampón.

Unidades: ng/ml.

Valores de referencia: 0.33 a 27.33 ng/ml.

Calibradores:

Los calibradores Prolactina corresponden a los valores del 2º Estandar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Controles:

Los tres controles Prolactina contienen Prolactina (humana) en tampón con estabilizadores de proteína, a los siguientes rangos de concentración:

Control	RANGO DE CONCENTRACIÓN DE PROLACTINA (ng/ml)
L(bajo)	8 (6-10)
M(medio)	20 (16-24)
H(alto)	40 (32-48)

4.2.1.5.- COLESTEROL

Se ha seguido el método colorimétrico enzimático,(CHOD-PAP) ; colesterol oxidasa-fenol 4aminofenazona), según SIEDEL J. 1983, y KATTERMANN R. 1984.

El fundamento del método enzimático empleado se basa en que se hidrolizan los esteroides del colesterol con una enzima, la colesterol esterasa y posteriormente el colesterol obtenido se oxida con otra enzima, la colesterol oxidasa, midiéndose colorimetricamente el peroxido de hidrogeno obtenido.

Esteres de colesterol + H₂O -----colesterol esterasa-----> colesterol + RCOOH

colesterol + O₂ -----colesterol oxidasa-----> A4-colesterona + H₂O₂

2H₂O₂ + 4-aminofenazona + fenol-peroxidasa----->4-(p-benzoquinona-monoinino)-fenazona + 4H₂O.

El espectrofotómetro que se ha utilizado para dicha valoración ha sido un autoanalizador de bioquímica selectivo.

El fotómetro mide la absorvancia de la mezcla de reacción, la fuente de luz es una lampara de halogeno-ioduro. La longitud de onda 700 nm.

La temperatura de incubación de las reacciones ha sido de 37°C ±1°C.

El volumen de la muestra es de 5 microlitros.

El volumen de reactivo 450 microlitros.

Unidades empleadas mg/dl.

Valores de referencia: de 120 mg/dl. a 250 mg/dl.

Calibración: se ha usado un calibrador general, basado en suero humano, con concentraciones conocidas, cuyo valor de calibración es de 148 mg/dl. Según

MORGENTHALER 1987.

Controles: Se han usado dos tipos de controles C1 y C2.

El control C1 es un suero de control universal, basado en suero humano con concentraciones en el intervalo normal. Su valor es de 116 mg/dl y su rango de 95.0 a 137.0 mg/dl. Según RICHTLINIEN B. 1988.

El control C2: es un suero de control universal, basado en suero humano. Su valor es de 122 mg/dl y su rango de 100 a 144 mg/dl. Según RICHTLINIEN B. 1988.

4.2.1.6.- APOLIPOPROTEÍNA A1 (APO A1).

Se ha seguido el método de FRUCHART J. 1986. basado en la propiedad de antigenicidad de la Apo A1, cuantificandose su valor por inmunturbidimetria.

El fundamento del método consiste en la medición fotométrica de la reacción anticuerpo-antígeno según el método de punto final.

Para realizar la técnica, se ha utilizado un autoanalizador de bioquímica selectivo, con fotómetro de lampara de halogeno-ioduro, a una longitud de onda 340 nm.

Temperatura de incubación 37°C.

Los resultados se han expresado en unidades mg/dl.

Valores de referencia se encuentran entre 110 mg/dl. a 160 mg\dl.

Reactivos:

1°) Tampón: 50 mmo/l, pH 8.0.

2°) Antisuero: 100 mmo/l, pH 8.0; antiapo A1 humana.

Control de calidad: se denomina C3 y es un suero de control, basado en suero humano para análisis de lipoproteinas, cuyos valores de 120 mg/dl y con un rango comprendido entre 96.0 y 144.0 mg/dl. RICHTLINIEN 1988.

Calibrador: el calibrador empleado en el análisis de apolipoproteína A1 es suero humano. El contenido de la apolipoproteína A1 fué determinado a través de una serie de diluciones según COOPER G.R. 1989.

4.2.1.7.- LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD (HDL)

La determinación de la lipoproteína HDL es laboriosa y esta sometida a múltiples fuentes de variación analítica. Según GOMEZ GERIQUE JA. y aut. 1988 la apolipoproteína A1, es el principal componente proteico de la HDL, cuya determinación ofrece una menor variabilidad analítica, por lo que la determinación de APO A1 se utiliza en la actualidad como indicador de HDL.

El método usado según este autor, se basa en la correlación existente entre la APO A1 y la HDL. Los resultados de las determinaciones de APO A1 y HDL mantienen una correlación de $r=0,75$.

$$\text{HDL} = 0,38 \times \text{APO A1} + 0.57$$

Valores de referencia: se encuentran comprendidos entre 35 mg/dl. hasta 65 mg/dl.

4.2.1.8.- APOLIPOPROTEÍNA B (APO B)

Se utiliza el método innunoturbidimétrico para la determinación cuantitativa de la apolipoproteína B, según FRUCHART J. 1986.

El método se basa en la medición fotométrica de la reacción anticuerpo-antígeno según el método de punto final. Fundandose en la capacidad que tienen las proteínas de estimular la producción de anticuerpos específicos y de esta forma se pueden cuantificar e identificar las lipoproteínas.

Para la realización de esta técnica se ha empleado un autoanalizador de bioquímica selectivo, con fotómetro de lampara de halogeno-ioduro.

Reactivos:

R1 Tampóm: 50 mmol/l, pH 8.0.

R2 Antisuero: 100 mmol/l , pH 8,0; anti-apo-B humano.

Los valores de referencia comprenden desde 70 mg/dl a 130 mg/dl.

Calibrador: El calibrador utilizado es un suero humano.

Calibración: el contenido de Apo B fue determinado con el standard de referencia CDC. COOPER G.R. 1985.

Control de calidad: el control de calidad C3 utilizado, es un suero de control, basado en suero humano, cuyo valor es de 101 mg/dl, rango de 81.0 a 121 mg/dl. Según RICHTLINIEN 1988.

4.2.1.9.- LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD (LDL)

Se ha utilizado un método indirecto, basado en los valores de colesterol total, HDL y triglicéridos, aplicando la fórmula de Friedewald, TODD y SANFORD 1988.

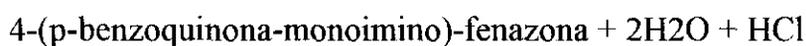
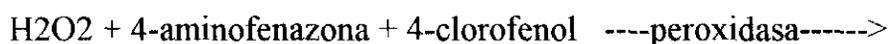
$LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{triglicéridos}/5)$.

Valores de referencia: se encuentran comprendidos entre 90 mg/dl. y 180 mg/dl.

4.2.1.10.- TRIGLICÉRIDOS

Se ha seguido el método colorimétrico-enzimático,(GPO-PAP; glicerol fosfato oxidasa-cloro fenol 4amino fenazona), de WAHLEFELD A.W. 1974.

El fundamento de este método se basa en la hidrólisis enzimática de los triglicéridos por una lipasa bacteriana, el glicerol obtenido se oxida dejando una cantidad libre de peroxido de hidrogeno, que se mide colorimetricamente.



Reactivos:

El reactivo 1 contiene tampón/4-clorofenol y el reactivo 2 contiene glicerol fosfato oxidasa .

El espectrofotómetro utilizado ha sido un autoanalizador de bioquímica selectivo, con un fotómetro cuya fuente de luz es una lampara de halogeno-ioduro.

El volumen de la muestra usado ha sido de 5 microlitros y el de reactivo 450 microlitros.

Las unidades empleadas han sido mg/dl.

Los valores de referencia empleados se encuentran entre los siguientes valores: 70 mg/dl. a 200 mg/dl.

Calibración: se ha utilizado un calibrador general, basado en suero humano cuyo valor de calibración es de 143 mg/dl. Según MORGENTHALER J. 1987.

Controles: Se han empleado dos tipos de controles C1 y C2.

Control C1: es un control general, basado en suero humano, cuyo valor es de 111 mg/dl, rango entre 88.0 a 134.0 mg/dl. Según RICHTLINIEN B. 1988.

Control C2: es un control general, basado en suero humano, cuyo valor es de 123 mg/dl y con un rango comprendido entre 97.0 a 149.0 mg/dl. Según RICHTLINIEN B. 1988.

4.2.1.11.- CALCIO

El método utilizado es el de, la o-cresolftaleina-complexona, BARNETT RN. 1973, cuyo fundamento se basa en que en solución alcalina el Ca^{2+} forma un complejo violeta con o-cresolftaleina complexona.

Para la realización de esta técnica se ha empleado un autoanalizador de bioquímica selectivo.

Unidades empleadas: mg/dl.

Reactivos:

R1.- Tampón: etanolamina 1 mol/l, pH 10.6.

R2.- Cromógeno: o-cresolftaleina-complexona 0.30mmol/l;

8-hidroxiquinolina 13.8 mmol/l y ácido clorhídrico 122 mmol/l.

Valores de referencia según BARNELFT R.N. 1973:

En sangre: se encuentran comprendidos entre 8,10 y 10.4 mg/dl.

En orina: están comprendidos entre 5,2 y 35,7 mg/dl.

Control de calidad:

C1.- Es un suero de control liofilizado basado en suero humano, con un valor de 8.96 y un rango de 8.08 a 9.84 mg/dl. Según RICHTLINIEN 1988.

C2.- Es un suero de control liofilizado basado en suero humano, cuyo valor es de 14.0 mg/dl, y rango de 12,60 a 15,40 mg/dl. Según RICHTLINIEN 1988.

Calibrador:

Es un calibrador general, basado en suero humano, cuya concentración es de 11,36

mg/dl. Segun MORGENTHALER J. 1987.

4.2.2.- METODOLOGIA ESTADISTICA

4.2.2.1.- ANALISIS DE DATOS

Para analizar los datos obtenidos, se realizaron diferentes analisis estadisticos en funcion del tipo de variable analizada y de la informacion deseada.

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de la muestra utilizando dos tipos de estadisticos:

ESTADISTICOS DE DISPERSION: indican la variabilidad existente en la distribucion estadistica de una variable. Al igual que se hizo para los estadisticos de tendencia central, se calculó, para cada grupo de mujeres la varianza, la desviacion tipica, los valores maximo y minimo y el rango (diferencia entre el valor maximo y minimo) (Tabla 1 a 4 de resultados).

ESTADISTICOS DE TENDENCIA CENTRAL: tienden a centralizar todos los valores de una variable estadistica X en un solo valor. En este caso se halló la media de cada variable para los diferentes grupos de mujeres.

(Tabla 5 de resultados)

En segundo lugar, se realizó un ANALISIS DE LA VARIANZA DE DOS FACTORES con cada variable para comprobar si existian diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en los niveles medios de las variables consideradas y si estos se ven afectados tambien por el tabaco.

Esta técnica estadística nos permite comprobar si las medias que distintos grupos poblacionales obtienen en una variable difieren significativamente entre sí. A la variable cuyas medias deseamos comparar la denominamos variable dependiente y a la que utilizamos para dividir a la muestra en diferentes grupos la denominamos variable independiente o factor. En nuestro caso, el primer factor, con tres niveles, fue el grupo al que pertenecían:

Mujeres premenopausicas	Nivel 1
Mujeres menopausicas	Nivel 2
Mujeres posmenopausicas	Nivel 3

Como segundo factor se utilizó el tabaco:

Mujeres fumadoras	Nivel 1
Mujeres no fumadoras	Nivel 2

Las variables dependientes utilizadas en este análisis fueron las siguientes:

Estradiol

Hormona Foliculoestimulina

Hormona Luteotropina

Prolactina

Colesterol
Apolipoproteina A1
HDL-Colesterol
Apolipoproteina B
LDL-Colesterol
Triglicéridos
Calcio en sangre
Calcio en orina

El objetivo de este análisis es, como se ha señalado, comprobar si existen diferencias significativas entre los tres grupos en las variables dependientes consideradas. Para ello, se estudian tres tipos de efectos.

En primer lugar se analizan los efectos del primer factor (grupo al que pertenecen las mujeres), sobre la variable dependiente. Para ello se comparan las puntuaciones medias de los tres grupos de mujeres: premenopausicas, menopausicas y posmenopausicas.

En segundo lugar, se analiza el efecto del segundo factor sobre la variable, comparandose para ello las puntuaciones medias de las mujeres fumadoras con las obtenidas por las mujeres que no fuman.

A continuación se estudia la interacción entre estos dos factores, con objeto de comprobar si los efectos de cada uno de ellos sobre la variable dependiente se mantienen constantes para cada uno de los niveles del otro. En este estudio, por ejemplo, uno de los

objetivos del análisis de la interacción fué comprobar si la influencia del tabaco, en caso de que esta se observe, es la misma en cada uno de los grupos de mujeres. Para analizar los efectos de la interacción en este caso, se compararon las medias de los seis grupos siguientes, resultantes de la combinación de niveles de los dos factores:

Mujeres Premenopausicas no fumadoras

Mujeres Menopausicas no fumadoras

Mujeres Posmenopausicas no fumadoras

Mujeres Premenopausicas fumadoras

Mujeres Menopausicas fumadoras

Mujeres posmenopausicas fumadoras

El procedimiento que se sigue para analizar cada uno de los tres tipos de efectos consiste en calcular, para cada uno de ellos, el valor de un estadístico (F) y determinar cual es la probabilidad de error asociada al mismo (p). Si esta probabilidad es menor que 0.05 se puede decir que existe un efecto significativo del factor para el cual se ha calculado el valor de F sobre la variable dependiente. En el caso de que el analisis de varianza indique que hay efectos significativos de algunos de los factores, se realiza la prueba Scheffe con el fin de determinar que pares de medias difieren significativamente entre si.

En tercer lugar, se realizó un analisis especifico del grupo de las mujeres premenopausicas, con el objeto de comprobar si la fase menstrual en la que se encuentran (folicular, ovulatoria o luteinica) afecta a los valores medios de las variables citadas anteriormente:

Estradiol

Hormona Foliculoestimulina

Hormona Luteotropina

Prolactina

Colesterol

Apolipoproteina A1

HDL-Colesterol

Apolipoproteina B

LDL-Colesterol

Trigliceridos

Calcio en sangre

Calcio en orina

Para ello se realizó un **Análisis de la varianza de un factor** con cada una de las variables anteriores. En este caso, la variable independiente (factor) fué la fase menstrual con tres niveles:

Fase folicular: Nivel 1

Fase ovulatoria: Nivel 2

Fase luteinica: Nivel 3

En aquellos casos en los que el análisis de la varianza de un factor resultó significativo, se realizó la **prueba Scheffe** para comparar las fases y comprobar cuales de ellas diferían significativamente de las demás en los valores medios de las variables estudiadas.

En último lugar, se calculó el **coeficiente de correlación de Pearson** para cada par de variables en cada uno de los grupos de mujeres, con el fin de estudiar si existe asociación lineal entre ellas.

A la hora de interpretar el coeficiente de correlación de Pearson debe tenerse en cuenta los dos aspectos siguientes:

Estudio del signo. Si el signo es positivo, la relación lineal es directa es decir, que a un valor alto de la variable X (p. ej. Hormona Luteotropina) le corresponde un valor alto en la variable Y (p. ej. Hormona Foliculoestimulina) y a un valor bajo en X le corresponde un valor bajo en Y. Si el signo es negativo la relación lineal es inversa, es decir, a un valor alto en la variable X le corresponde un valor bajo en la variable Y y viceversa.

Estudio del numero. El coeficiente de correlación de Pearson toma valores desde -1 hasta +1. Cuanto mas se acerque el valor a +1 o a -1 y mas se aleje de cero, mayor sera la relación entre las variables.

Finalmente se hizo un estudio para comprobar si existian diferencias significativas entre la muestra de mujeres fértiles tomadas como control y los tres grupos de mujeres considerados en el estudio, se realizó como en casos anteriores, un **Analisis de varianza de un factor** con el fin de determinar la existencias de diferencias medias estadisticamente significativas en los valores de las siguientes variables consideradas:

estradiol

hormona foliculoestimulina

hormona luteotropina

prolactina

colesterol

apolipoproteina A1

lipoproteina de alta densidad HDL

apolipoproteina B

lipoproteina de densidad baja LDL

triglicéridos

calcio en sangre

calcio en orina

5.- RESULTADOS

5.- RESULTADOS

Las tablas (1 a 4) muestran los resultados obtenidos del estudio estadístico descriptivo en los cuatro grupos de mujeres, premenopáusicas, menopáusicas, posmenopáusicas y control.

Tabla 1

Estadísticos descriptivos del grupo de mujeres premenopáusicas

	Media	Des.Típ.	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	N
ESTR	160.93	91.39	8352.25	531.00	36	567	56
FSH	9.98	12.27	150.63	62.00	2	64	60
LH	10.38	16.67	277.87	97.00	0	97	60
PRO	15.34	10.05	100.92	49.00	4	53	59
COL	210.64	27.63	763.65	107.00	162	269	59
APOA1	155.33	24.32	591.24	99.00	108	207	60
HDL	59.38	9.19	84.55	37.00	42	79	60
APOB	107.69	19.15	366.77	76.00	70	146	59
LDL	133.17	27.83	774.28	108.00	76	184	59
TRIG	85.92	29.83	889.91	133.00	43	176	60
CaS	9.26	.48	.23	2.10	8.40	10.50	57
CaO	17.27	11.00	121.05	44.00	2	46	48
EDAD	43	3.32	11.03	16.00	36	52	59

Tabla 2**Estadísticos descriptivos del grupo de mujeres menopáusicas**

	Media	Desv.Típ.	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	N
ESTR	68.33	80.35	6456.50	424.00	0	424	58
FSH	58.92	34.12	1163.91	140.00	3	143	59
LH	35.90	21.96	482.33	113.00	3	116	59
PRO	13.40	10.83	117.36	57.00	3	60	60
COL	223.18	45.92	2109.07	324.00	38	362	60
APOA1	161.88	28.69	823.02	110.00	111	221	58
HDL	63.73	12.96	167.86	57.00	42	99	60
APOB	119.70	26.44	698.91	131.00	83	214	56
LDL	143.71	38.56	1486.49	222.00	40	262	58
TRIG	92.52	43.01	1850.15	188.00	37	225	60
CAS	9.68	.73	.53	3.40	8.30	11.70	60
CAO	18.12	9.10	82.82	34.00	4	38	49
EDAD	49	3.33	11.10	14.00	42	56	57

Tabla 3**Estadísticos descriptivos del grupo de mujeres postmenopáusicas**

Variable	Media	Desv.Típ.	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	N
ESTR	23.82	21.67	469.41	116.00	0	116	44
FSH	69.98	27.07	732.61	131.00	19	150	52
LH	32.44	15.59	243.04	72.00	5	77	52
PRO	7.92	4.32	18.62	17.00	2	19	52
COL	243.45	45.01	2026.01	231.00	131	362	60
APOA1	162.05	28.12	790.76	155.00	105	260	60
HDL	62.75	11.52	132.80	64.00	43	107	60
APOB	130.72	28.14	791.94	133.00	72	205	54
LDL	156.86	40.24	1619.62	215.00	68	283	56
TRIG	121.22	84.08	7069.97	605.00	58	663	60
CaS	9.41	.50	.25	2.50	8.10	10.60	60
CaO	13.02	7.80	60.80	41.00	3	44	47
EDAD	59	6.60	43.55	27.00	49	76	58

Tabla 4**Estadísticos descriptivos del grupo de mujeres control**

	Media	Des.Típ.	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo
ESTR	143.00	93.76	8791.50	355.00	50	405
FSH	4.333	1.742	3.033	7.00	1	8
LH	5.333	3.088	9.533	13.00	1	14
PRO	11.950	5.473	29.839	20.00	5	25
COL	177.09	25.58	654.37	90.00	134	224
APOA1	154.77	22.09	488.18	80.00	116	196
HDL	58.57	8.42	70.95	31.00	44	75
APOB	69.19	14.18	215.76	51.00	46	97
LDL	104.42	20.33	413.55	71.00	74	145
TRIG	70.23	29.46	867.99	118.00	32	150
CAS	9.071	0.335	0.112	1.200	8.400	9.600
CAO	17.500	9.109	82.971	32.00	2	34
EDAD	28	6.28	39.47	19.00	16	35

La **Tabla 5** muestra los resultados de las medias obtenidas en cada una de las variables consideradas en este estudio, por cada uno de los grupos de mujeres.

Tabla 5

Puntuaciones medias obtenidas en cada una de las variables, según grupo al que se pertenece

	CONTR.	PREMENOP.	MENOPAUS.	POSTMENOP
ESTRADIOL	143.00	160.92	68.32	23.81
FSH	4.33	9.98	58.91	69.98
LH	5.33	10.38	35.89	32.44
PROLACTINA	11.95	15.33	13.40	7.92
COLESTEROL	177.09	210.64	223.18	243.45
APO A1	154.77	155.33	161.87	162.05
HDL	50.37	59.38	63.73	62.75
APO B	69.09	107.69	119.69	130.72
LDL	104.42	133.16	143.70	156.85
TRIGLICERIDOS	70.23	85.91	92.51	121.21
Ca. S	9.07	9.25	9.68	9.41
Ca. O	17.50	17.27	18.12	13.02

Como se ha señalado en el apartado de **metodología estadística**, para analizar si las diferencias observadas entre las medias de los tres grupos son significativas, se realizó un análisis de varianza 3x2 para cada una de las variables incluidas en el estudio, tomándose como primer factor el grupo (premenopausicas,menopausicas y posmenopausicas) y como segundo factor el tabaco (fumadoras y no fumadoras).

En aquellos casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de mujeres, se realizó la **Prueba Scheffe** con objeto de precisar entre que grupos existían dichas diferencias.

En la **Tabla 6** se presentan los valores de F y p correspondientes a los efectos del grupo, del tabaco y de la interacción entre ambos factores para cada una de las variables del estudio.

Tabla 6
Resultados del análisis de varianza de dos factores

	GRUPO		TABACO		INTERACCION	
	F	p	F	p	F	p
ESTRADIOL	38.977	.000	.26	.873	.500	.608
H.FOL-ESTIMULINA	51.526	.000	.136	.712	.112	.894
H.LUTEOTROPINA	18.279	.000	.582	.447	.395	.675
PROLACTINA	10.376	.000	.136	.712	.112	.894
COLESTEROL	7.852	.001	.096	.757	.758	.471
APOLIPOPROT A1	.859	.420	2.241	.137	.437	.647
HDL-COLESTEROL	1.294	.227	2.583	.110	.321	.726
APOLIPOPROT B	11.289	.000	.610	.436	.125	.882
LDL-COLESTEROL	5.237	.006	.038	.845	.345	.709
TRIGLICERIDOS	4.442	.014	.976	.325	.037	.963
CALCIO EN SANGRE	9.358	.000	1.470	.227	2.016	.137
CALCIO EN ORINA	5.587	.005	.771	.382	1.357	.261

Como vemos, el factor grupo tiene efectos significativos sobre todas las variables con las únicas excepciones de los niveles de Apolipoproteína A1 y HDL.

El factor tabaco, sin embargo, no tiene efectos significativos en ninguna de las variables consideradas en este estudio, es decir, el hecho de ser o no ser fumadoras no afecta a los valores medios de las variables. Tampoco se observaron efectos significativos de la interacción entre el grupo y el tabaco.

Como ya se ha señalado, los resultados del análisis de la varianza, (Tabla 6) indican que los tres grupos de mujeres difieren significativamente en los niveles medios de Estradiol, Hormona foliculoestimulina, Hormona Luteotropina, Prolactina, Colesterol, Apolipoproteína B, LDL, Trigliceridos, Calcio en sangre y en orinal. Una vez obtenidos

estos resultados, se realizó la **Prueba Scheffe** con cada una de las variables mencionadas con objeto de determinar cuáles son los grupos que difieren significativamente entre si. A continuación se describen los resultados obtenidos para cada variable.

TABLA 7

Analisis de varianza de mujeres premenopausicas, menopausicas, posmenopausicas y control.

	F	P
Estradiol	31.69	.0000
H. foliculo estimulina	81.78	.0000
H. Luteotropina	33.53	.0000
Prolactina	7.04	.0002
Colesterol	17.22	.0000
Apo A1	1.05	.3710
HDL	2.28	.0802
Apo B	35.90	.0000
LDL	12.84	.0000
Trigliceridos	6.47	.0003
Calcio en sangre	8.64	.0000
Calcio en orina	2.80	.0415

5.1.- ESTRADIOL

La Tabla 8 Muestra los valores medios de estradiol en los distintos grupos de mujeres.

Tabla 8

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE ESTRADIOL pg/ml
PREMENOPAUSICAS	160.92
MENOPAUSICAS	68.32
POSTMENOPAUSICAS	23.81
GRUPO CONTROL	143.00

1: Se observan diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en el nivel medio de estradiol ($F= 38.977$; $p<0.001$) Tabla 6. Los valores medios de estradiol de los tres grupos pueden consultarse en el **grafico 1**.

Como vemos, el mayor nivel medio de estradiol lo tienen las mujeres premenopausicas ($X=160.92$ pg/ml) y el menor las posmenopausicas ($X=23.81$ pg/ml). Los resultados de la **prueba Scheffe** indican que las mujeres menopausicas presentan un nivel de estradiol de ($X=68.32$ pg/ml), significativamente mayor que las posmenopausicas. Por otra parte, las premenopausicas se diferencian significativamente de las menopausicas y de las posmenopausicas en el nivel medio de estradiol.

2: Comparando el grupo de mujeres control con los grupos de mujeres premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. Se observan diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en el nivel medio de estradiol con respecto al grupo de mujeres fértiles ($F=31.69$; $P<0.001$) Tabla 7. Los resultados de la **prueba Scheffe** indican que las mujeres control presentan un nivel de estradiol de ($X=143.00$ pg/ml), significativamente mayor que las mujeres menopáusicas ($X=68.32$ pg/ml) y la posmenopáusicas ($X=23.81$ pg/ml), pero no que las premenopáusicas ($X=160.92$ pg/ml). Grafico 2.

Gráfico 1. Niveles medios de estradiol en pg/ml

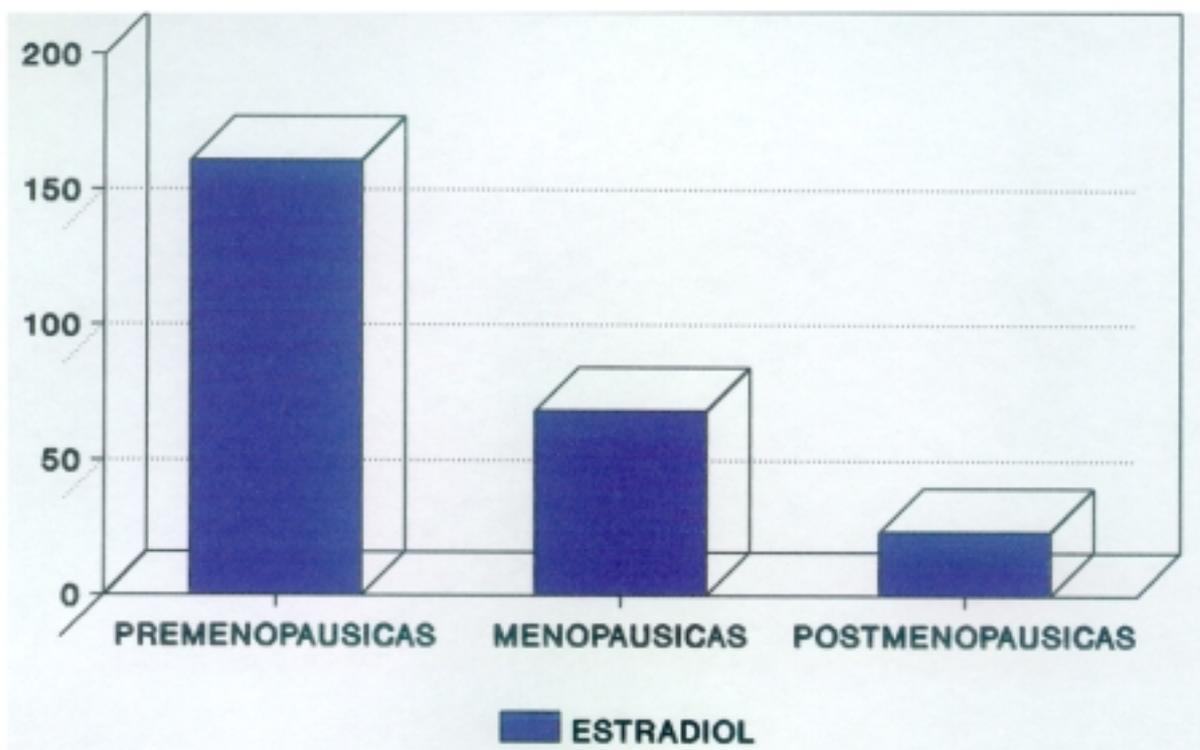
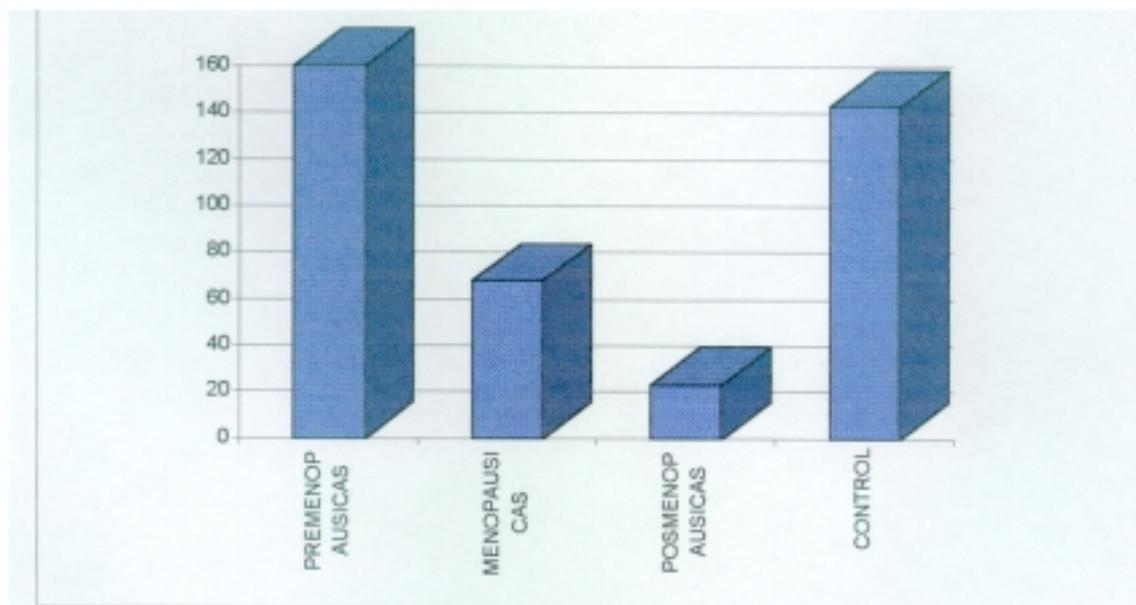


Gráfico 2. Niveles de estradiol en pg/ml.



5.2.- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

La tabla 9, muestra los valores medios de hormona foliculoestimulina en los cuatro grupos de mujeres.

Tabla 9

GRUPO DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE H. FOLICULO-ESTIMULINA mUI/ml
PREMENOPAUSICAS	9.98
MENOPAUSICAS	58.91
POSTMENOPAUSICAS	69.98
GRUPO DE CONTROL	4.33

1: Los resultados del analisis de varianza (Tabla 6) demuestran que hay diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres ($F= 51.526$; $p<0.001$).

Como podemos ver en el **grafico 3**, al igual que en el caso de la hormona anterior, las mujeres premenopausicas presentan un nivel medio bastante inferior ($X=9.98$ mUI/ml), al de los otros dos grupos, menopáusicas ($X=58.91$ mUI/ml) y posmenopáusicas ($X=69.98$ mUI/ml) . Los resultados de la **prueba Scheffe** indican que las diferencias significativas se observan entre este grupo de mujeres y los otros dos, que no se diferencian significativamente entre si.

2: Ademas los resultado del análisis de varianza (Tabla 7) demuestran que hay diferencias significativas ($F=81.7860$; $p<0.001$) entre las mujeres control con un nivel medio de hormona foliculoestimulina de ($X=4.33$ mUI/ml), y las mujeres menopáusicas con un nivel de ($X=58.91$ mUI/ml) y posmenopáusicas con ($X=69.98$ mUI/ML), como puede verse en el grafico 4.

Gráfico 3. Niveles medios de hormona foliculo-estimulina mUI/ml.

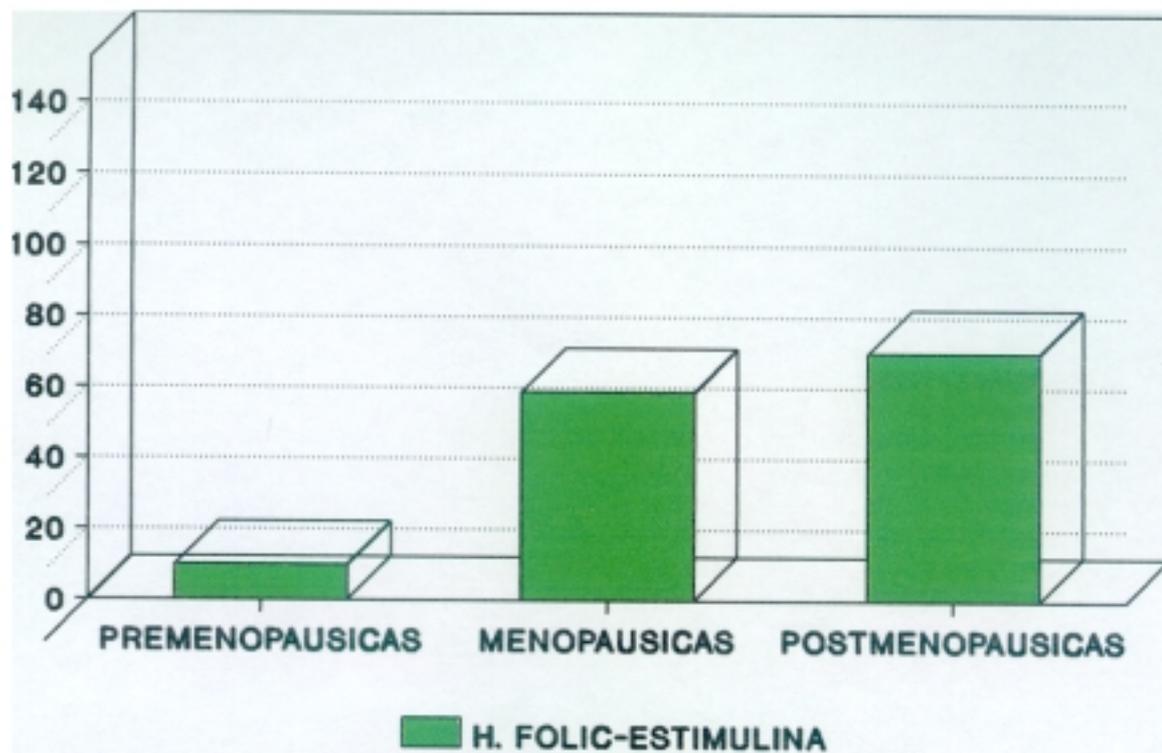
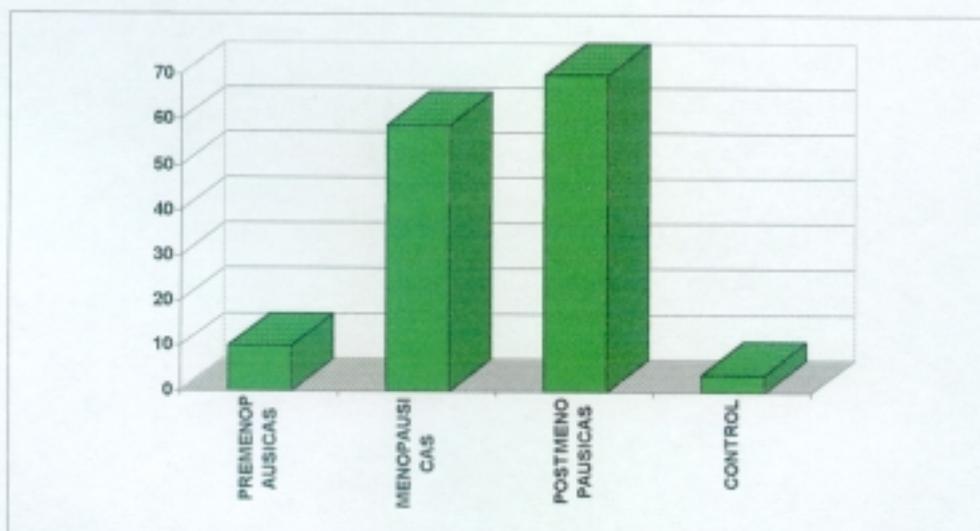


Grafico 4. Niveles de hormona foliculo-estimulina mUI/ml



5.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

La Tabla 10 Muestra los valores medios de hormona luteotropina en los distintos grupos de mujeres.

Tabla 10

GRUPO DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE HORMONA LUTEOTROPINA mUI/ml
PREMENOPAUSICAS	10.38
MENOPAUSICAS	35.89
POSTMENOPAUSICAS	32.44
GRUPO DE CONTROL	5.33

1: En el caso de la LH tambien se observan diferencias significativas (Tabla 6) entre los tres grupos de mujeres considerados en este estudio ($F = 18.279$; $p < 0.001$). Los valores medios se muestran en el **grafico 5**. Como podemos observar, las mujeres premenopausicas presentan un nivel medio de hormona luteotropina muy inferior ($X=10.38$ mUI/ml) al de los otros dos grupos de mujeres menopáusicas ($X= 35.89$ mUI/ml) y posmenopausicas ($X=32.44$ mUI/ml). Estos resultados se han visto confirmados por la **prueba Scheffe**.

2: A continuación se han observado diferencias significativas ($F=33.533$; $p < 0.001$) (Tabla 7) entre los tres grupos de mujeres considerados en este estudio y el grupo control de mujeres fértiles. Las mujeres fértiles del grupo control con un nivel medio de LH de ($X=5.33$ mUI/ml) se diferencian de las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas por presentar las primeras un nivel medio de hormona luteotropina significativamente inferior al de los otros dos grupos, menopáusicas con un nivel medio de LH ($X=35.89$ mUI/ML) y posmenopáusicas con ($X=32.44$ mUI/ml), como puede verse en el grafico 6.

Gráfico 5. Niveles medios de hormona luteotropina mUI/ml.

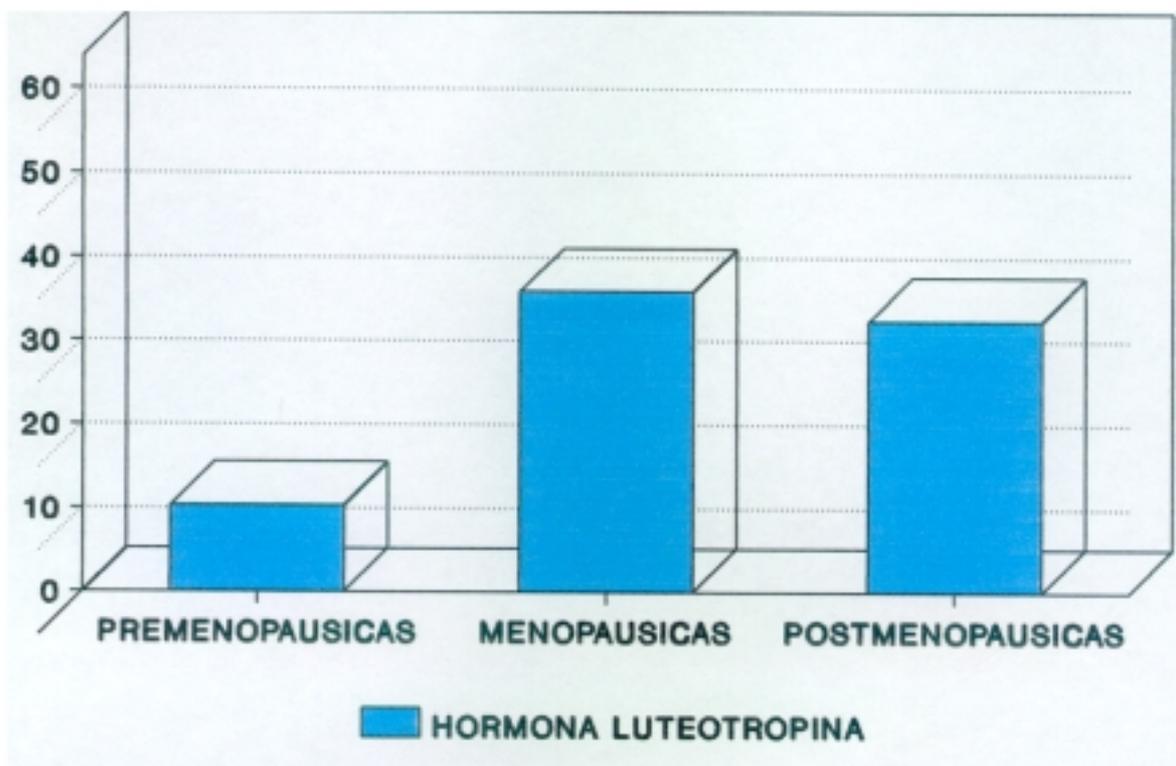
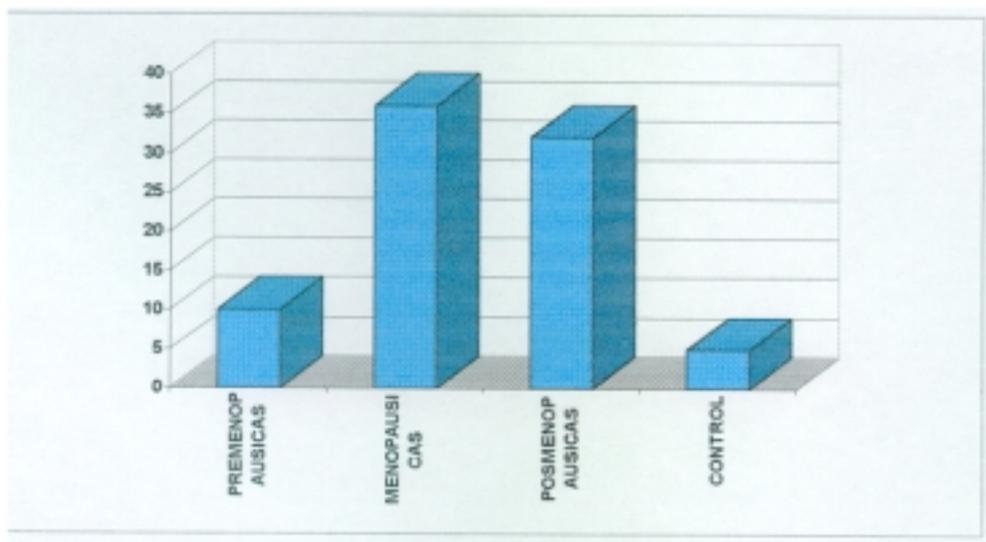


Grafico 6. Niveles medios de hormona luteotropina.



5.4.- PROLACTINA

La tabla 11 muestra los valores medios de prolactina en los distintos grupos de mujeres.

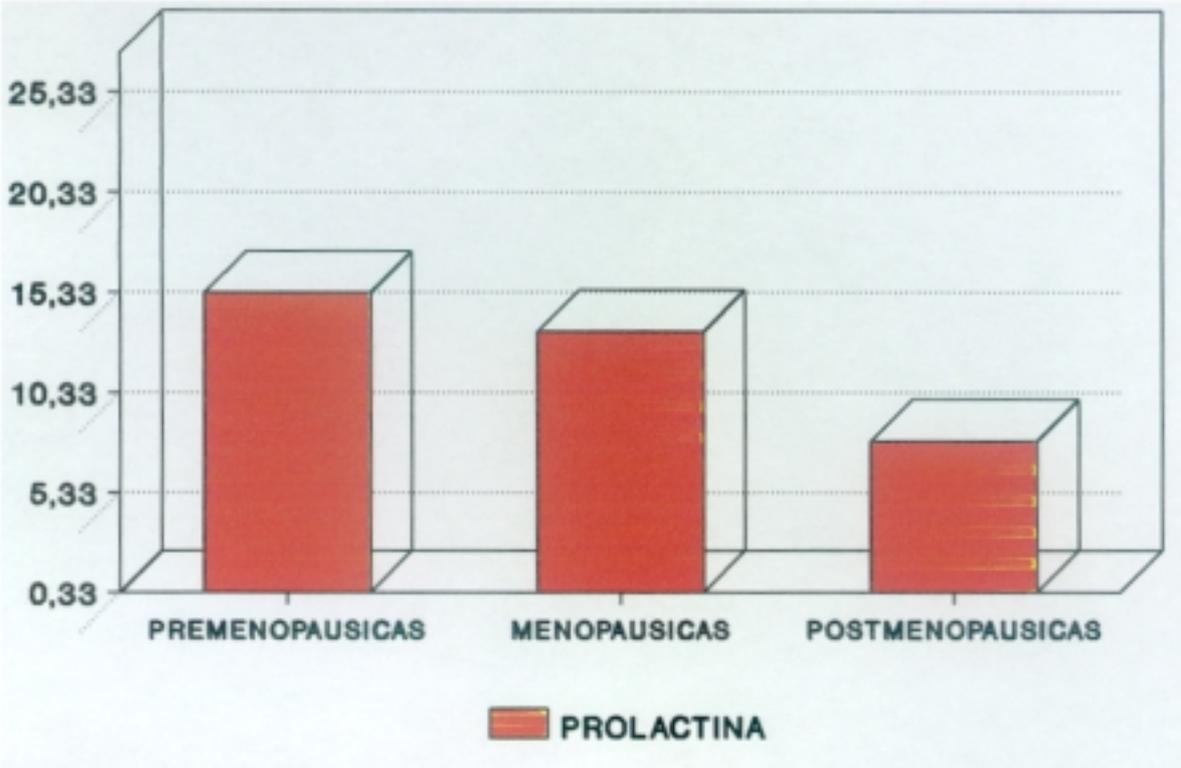
Tabla 11

GRUPOS DE MUJERES	N. MEDIO DE PROLACTINA ng/ml
PREMENOPAUSICAS	15.33
MENOPAUSICAS	13.40
POSTMENOPAUSICAS	7.92
GRUPO CONTROL	11.95

1: El análisis de varianza realizado indica que hay diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6) en el nivel medio de prolactina entre los tres grupos de mujeres ($F = 10.376$; $p < 0.001$). Como vemos en el **grafico 7**, el mayor nivel de prolactina lo presentan las mujeres premenopausicas ($X = 15.33$ ng/ml), siendo las posmenopausicas, el grupo en el que se observa un menor nivel medio ($X = 7.92$ ng/ml). Los resultados de la **prueba Scheffe**, indican que las mujeres posmenopáusicas se diferencian significativamente de los otros dos grupos en su nivel de prolactina. Las diferencias observadas entre los otros dos grupos de mujeres (premenopáusicas y menopausicas con un nivel medio de prolactina de ($X=13.40$ ng/ml), no resultaron ser estadísticamente significativas.

2: El análisis de varianza realizado a continuación indica que no hay diferencias estadísticamente significativas, aunque ($F=7.0449$; $p < 0.001$) (Tabla 7) en el nivel medio de prolactina entre los tres grupos de mujeres: premenopáusicas $X=15.33$ ng/ml, menopáusicas $X=13.40$ ng/ml, posmenopausicas $X=7.92$ ng/ml y el grupo control de mujeres fértiles $X=11.95$ ng/ml. Ya que al aplicarr la prueba de Scheffer no resultan ser estadísticamente significativas.

Gráfico 7. Niveles medios de prolactina ng/ml.



5.5.- COLESTEROL

La Tabla 12 muestra los valores medios de colesterol en los cuatro grupos de mujeres estudiadas.

Tabla 12

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE COLESTEROL mg/dl
PREMENOPAUSICAS	210.64
MENOPAUSICAS	223.18
POSTMENOPAUSICAS	243.45
GRUPO CONTROL	177.09

1: Los resultados del analisis de varianza realizado para esta variable, indican que existen diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres, premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas en el nivel de colesterol ($F = 7.852$; $p < 0.001$) (Tabla 6). En el **Grafico 9** aparecen los niveles medios de colesterol obtenido por cada grupo de mujeres. Aun cuando los tres grupos se encuentran dentro de los niveles normales de colesterol, existen diferencias entre ellos, siendo las mujeres posmenopausicas las que presentan el mayor nivel medio ($X = 243.45$ mg/dl. y las premenopausicas las que tienen el menor ($X = 210.64$ mg/dl.). Una vez realizada la **prueba Scheffe**, cuyo objeto es determinar que pares de medias difieren significativamente entre si, se observa que las mujeres posmenopausicas tienen un nivel de colesterol significativamente mas alto que el que se observa en los otros dos grupos, cuyas diferencias no resultaron significativas.

2: Los resultados del analisis de varianza realizado para esta variable indican que existen diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres y el grupo de control (mujeres fértiles) en el nivel de colesterol ($F = 17.22$; $p < 0.001$) (Tabla 7). Una vez realizada la **prueba de Scheffe**, para comprobar qué grupos de mujeres difieren

significativamente en el nivel medio de colesterol respecto del grupo de mujeres fértiles, comprobamos que tanto las mujeres premenopáusicas ($X= 210.64$ mg/dl) como las menopáusicas ($X= 223.18$ mg/dl) y las posmenopáusicas (243.45 mg/dl) presentan niveles medios de colesterol significativamente superiores al de las mujeres del grupo control (177.09 mg/dl). (Grafico10).

Grafico 9. Niveles medios de colesterol mg/dl.

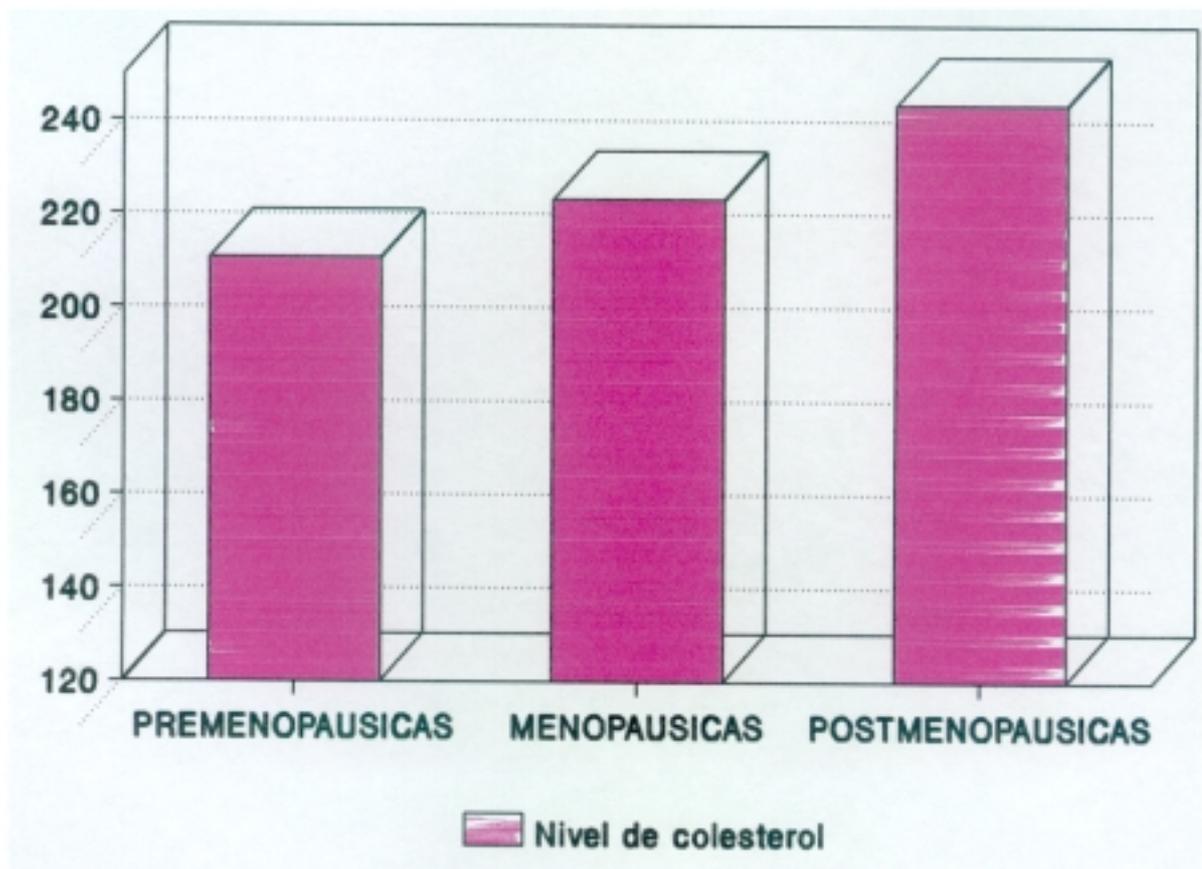
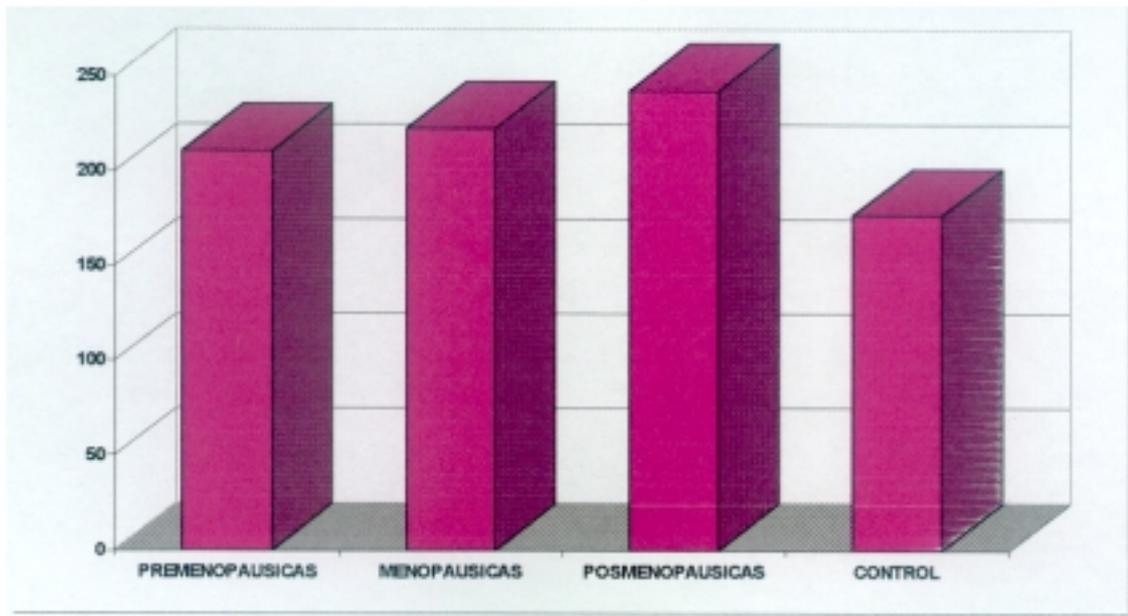


Grafico 10. Niveles medios de colesterol mg/dl.



5.6.- APOLIPOPROTEINA A1 (APO A1)

La Tabla 13 muestra los valores medios de APO A1 en los cuatro grupos de mujeres.

Tabla 13

GRUPOS DE MUJERES	N. MEDIO DE APOA1 mg/dl
PREMENOPAUSICAS	155.33
MENOPAUSICAS	161.87
POSTMENOPAUSICAS	162.05
GRUPO CONTROL	154.77

1: Analizando los resultados del analisis de varianza de un factor, comprobamos que no existen diferencias medias significativas ($F= 0.859$; $p>0.05$) (Tabla 6), en los niveles de apolipoproteina A entre los tres grupos de mujeres, premenopáusicas ($X= 155.33$ mg/dl), menopáusicas (161.87 mg/dl) y posmenopáusicas (162.05 mg/dl).

2: Asi mismo vemos analizando los resultados del analisis de la varianza de un factor, comprobamos que no existen diferencias medias significativas ($F=1.0513$; $p>0.05$) (Tabla 7) en los niveles de Apolipoproteina A entre los tres grupos de mujeres, premenopáusicas ($X=155.33$ mg/dl), menopáusicas ($X=161.87$ mg/dl), posmenopáusicas ($X=162.05$ mg/dl) y el grupo de control de mujeres fértiles ($X=154.77$ mg/dl).

5.7.- LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD HDL

La Tabla 14, muestra los valores medios de HDL de los cuatro grupos de mujeres estudiadas.

Tabla 14

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE HDL mg/dl
PREMENOPAUSICAS	59.38
MENOPAUSICAS	63.76
POSTMENOPAUSICAS	62.75
GRUPO CONTROL	58.57

1: Al igual que en el caso de Apolipoproteina A, no encontramos diferencias significativas ($F=1.294$; $p=0.227$) (Tabla 6), en los valores medios de HDL entre los tres grupos de mujeres premenopáusicas ($X= 59.38$ mg/dl), menopáusicas ($X= 63.73$ mg/dl) y posmenopáusicas ($X= 62.75$ mg/dl).

2: Tambien ocurre igual que en el caso de Apolipoproteina A, analizando los resultados del análisis de varianza de un factor, no encontramos diferencias significativas ($F=2.2840$; $p=0.0802$) (Tabla 7), en los valores medios de HDL entre los grupos de mujeres premenopáusicas ($X=59.38$ mg/dl), menopáusicas ($X=63.73$ mg/dl) y posmenopáusicas ($X=62.75$ mg/dl), y el grupo de mujeres de control ($X=50.37$ mg/dl).

5.8.- APOLIPOPROTEINA B (APO B)

La Tabla 15 muestra los valores medios de APO B en los distintos grupos de mujeres estudiadas

Tabla 15

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE APO B mg/dl
PREMENOPAUSICAS	107.69
MENOPAUSICAS	119.69
POSTMENOPAUSICAS	130.72
GRUPO CONTROL	69.19

1: En el caso de la apolipoproteina B se han observado diferencias significativas determinadas por el grupo de mujeres al que pertenecen las mujeres, ($F = 11.289$; $p < 0.001$). (Tabla 6). En el **grafico 11** pueden observarse los valores medios de apolipoproteina B obtenidos por los tres grupos de mujeres, premenopáusicas ($X=107.69$ mg/dl), menopáusicas ($X=119.69$ mg/dl) y posmenopáusicas ($X=130.72$ mg/dl), que igual que en el caso del colesterol, se encuentran dentro de los valores considerados normales en esta variable. Como vemos, el mayor nivel medio de apolipoproteina B lo presentan las mujeres posmenopausicas ($X = 130.72$ mg/dl), mientras que el valor menor se observa en el grupo formado por las mujeres premenopausicas ($X = 107.69$ mg/dl). Los resultados de la **prueba Scheffe** confirman que es entre estos dos grupos de mujeres, donde encontramos diferencias estadísticamente significativas, es decir, las mujeres

posmenopausicas tienen un nivel medio de apolipoproteina B significativamente mayor que las premenopausicas.)

2: Al comparar los tres grupos de mujeres frente al grupo control de mujeres fértiles, también en el caso de la apolipoproteina B, se han observados diferencias significativas determinadas por el grupo al que pertenecen las mujeres ($F= 35.90$; $p<0.001$) (Tabla 7). Como vemos, el mayor nivel medio de apolipoproteina B lo presentan las mujeres posmenopáusicas ($X= 130.72$ mg/dl). Mientras que el menor se observa en el grupo formado por las mujeres fértiles (grupo control) ($X= 69.19$ mg/dl). Los resultados de la **prueba Scheffe** confirman que existen diferencias medias estadísticamente significativas entre los tres grupos de mujeres considerados en este estudio y el grupo control de mujeres fértiles, presentando estas últimas un nivel medio de apolipoproteina B ($X= 69.19$ mg/dl) significativamente inferior al que presentan los otros tres grupos de mujeres. (Grafico 12).

Grafico 11. Niveles medios de Apolipoproteina B mg/dl.

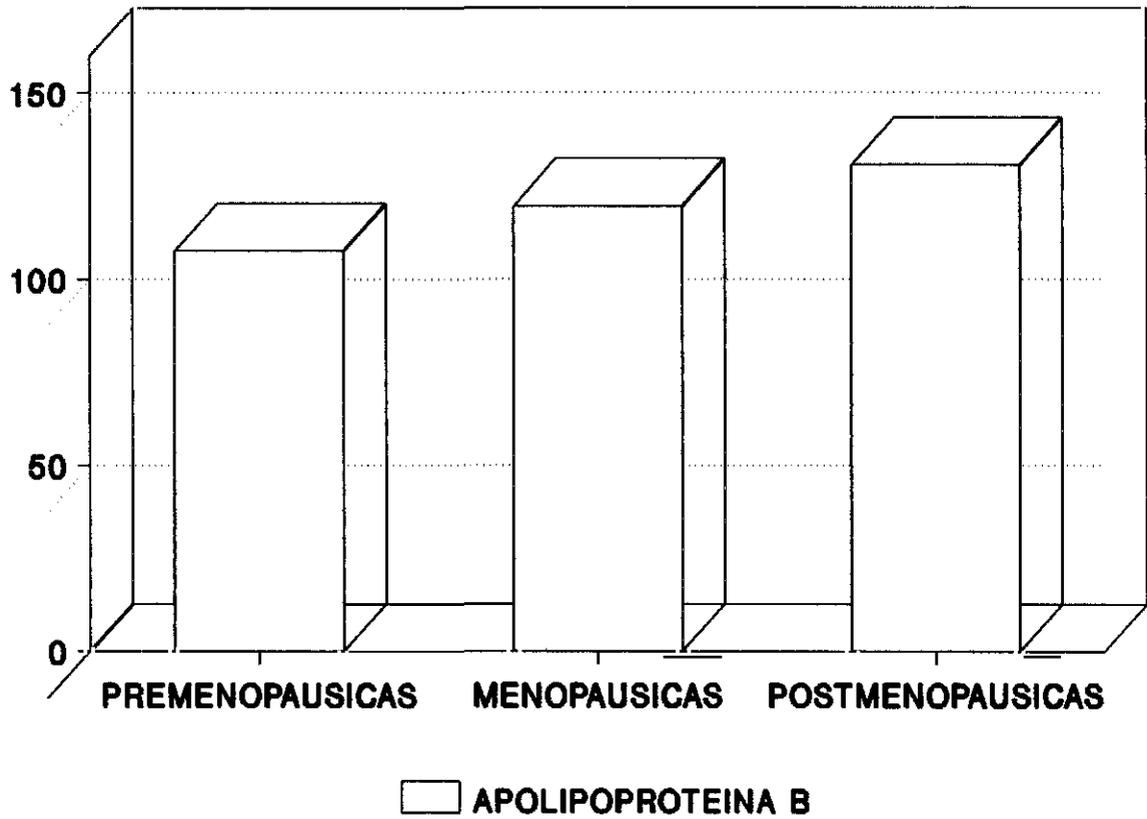
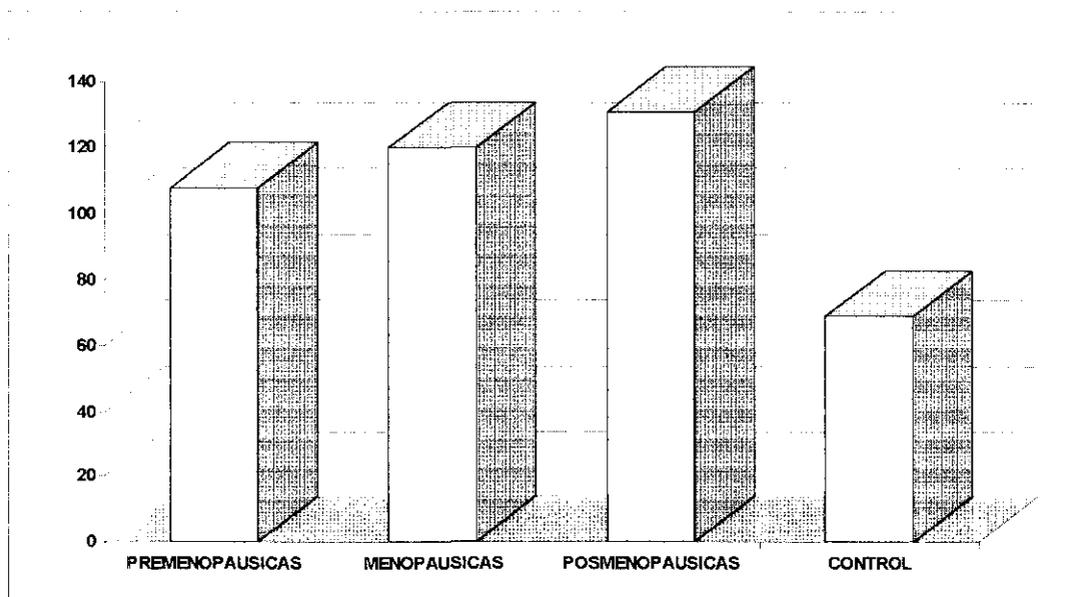


Grafico12. Niveles medios de Apolipoproteina B mg/dl



5.9.- APOLIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL)

La Tabla 16 muestra los valores medios de LDL en los distintos grupos de mujeres estudiadas.

Tabla 16

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE LDL mg/dl
PREMENOPAUSICAS	133.16
MENOPAUSICAS	143.70
POSTMENOPAUSICAS	156.85
GRUPO CONTROL	104.42

1: Por lo que respecta al nivel medio de LDL, los datos de este estudio indican que hay diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres ($F = 5.237$; $p < 0.01$) (Tabla 6).. Las mujeres posmenopausicas, muestran, de nuevo el mayor nivel ($X = 156.85$ mg/dl), mientras que las premenopausicas son las que tienen la media mas baja ($X = 133.16$ mg/dl), si bien, como en los casos anteriores, los tres grupos de mujeres se encuentran dentro de los valores normales de LDL. La **prueba Scheffe** confirma la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de mujeres, posmenopáusicas y premenopáusicas, como puede verse en el grafico 13.

2: A continuación se han comparado los tres grupos de mujeres con el grupo control formado por mujeres fértiles teniendo en cuenta los niveles medio de LDL-colesterol, los datos de este estudio indican que hay diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres y el grupo de mujeres fértiles ($F=12.84$; $p < 0.001$) (Tabla 7). Al igual que en los casos anteriores, al realizar la **prueba Scheffe** comprobamos que las mujeres control presentan un nivel medio de LDL-colesterol significativamente inferior ($X=104.42$ mg/dl) al que presentan los otros tres grupos de mujeres considerados, premenopáusicas con un nivel medio de LDL ($X=133.16$ mg/dl), menopáusicas con

($X=143.70$ mg/dl) y

posmenopáusicas con un nivel de ($X=156.85$ mg/dl). (grafico 14).

Gráfico 13. Niveles medios de LDL mg/dl.

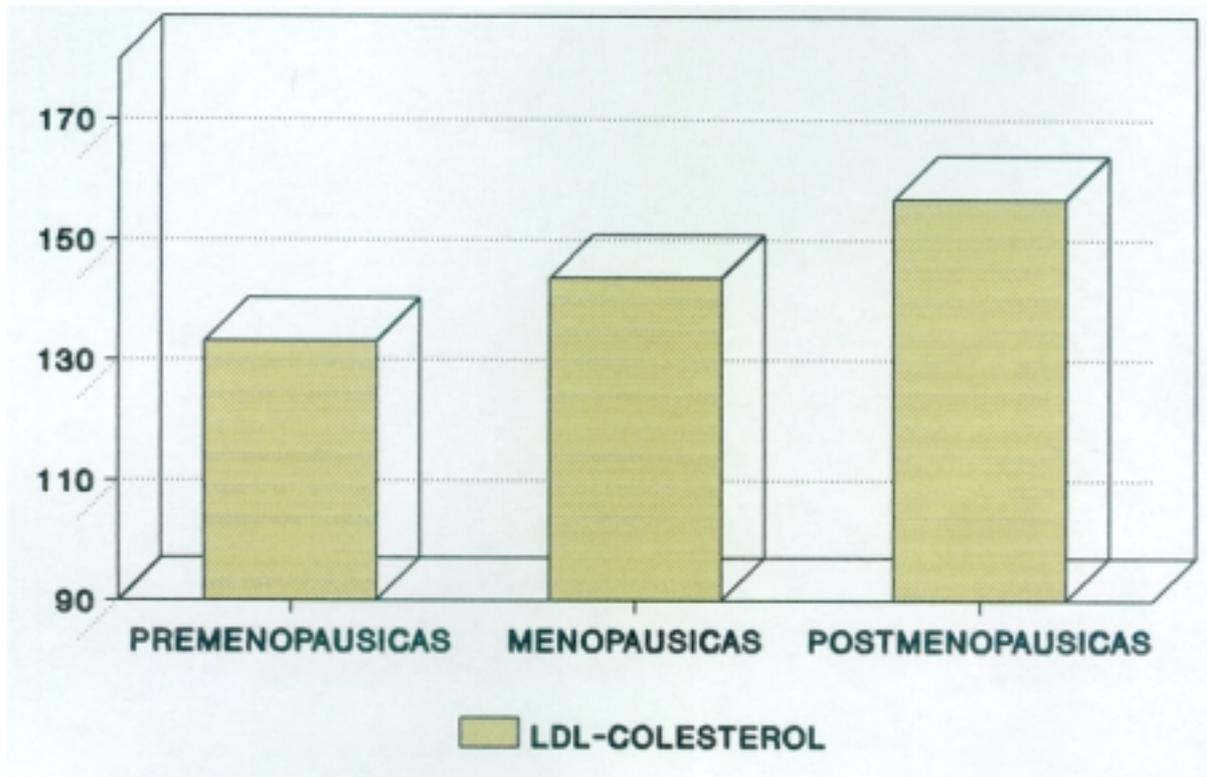
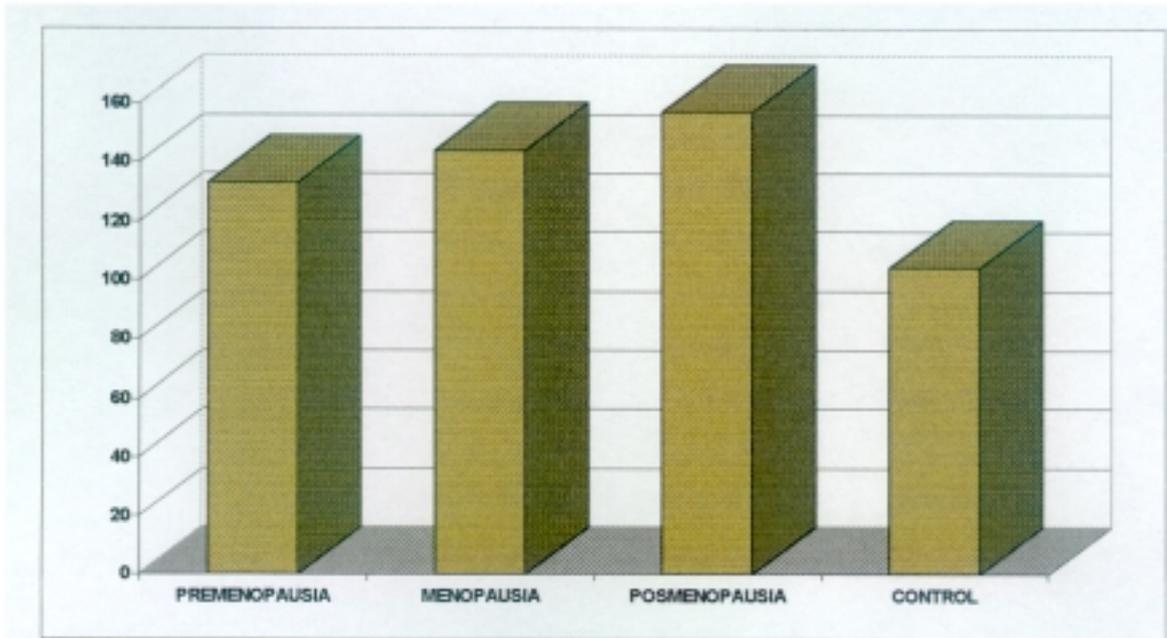


Grafico 14. Niveles medios de LDL mg/dl.



5.10.- TRIGLICÉRIDOS

La Tabla 17 presenta los valores medios de triglicéridos en los distintos grupos de mujeres estudiadas.

Tabla 17

GRUPOS DE MUJERES	N MEDIO DE TRIGLICERIDOS mg/dl
PREMENOPAUSICAS	85.91
MENOPAUSICAS	92.51
POSTMENOPAUSICAS	121.21
GRUPO CONTROL	70.23

1: Los resultados del análisis de varianza realizado con el nivel medio de triglicéridos, indican que hay diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres ($F= 4.442$; $p<0.01$) (Tabla 6). Como vemos en el gráfico 15, aunque los tres grupos de mujeres presentan niveles medios normales, el nivel medio de triglicéridos es mayor en las mujeres posmenopáusicas ($X = 121.21$ mg/dl.) y menor en las premenopáusicas ($X = 85.91$ mg/dl). En este caso, la **prueba Scheffe** indica que el grupo de mujeres posmenopáusicas se diferencia significativamente del grupo de mujeres premenopáusicas y del grupo de mujeres menopáusicas ($X=92.51$ mg/dl), en su nivel medio de triglicéridos.

2: A continuación se han estudiado los tres grupos de mujeres frente al grupo control de mujeres fértiles. Los resultados del analisis de varianza realizado con el nivel de triglicéridos indican que hay diferencias significativas en el mismo entre los tres grupos de mujeres y el grupo de mujeres fértiles ($F=6.47$; $p<0.001$) (Tabla 7). Como podemos observar en la tabla correspondiente, el nivel medio de triglicéridos es mayor en las mujeres posmenopáusicas ($X= 121.21$ mg/dl), y menor en las control ($X= 70.23$ mg/dl). En este caso, la **prueba Scheffe** indica que el grupo de mujeres control se diferencia significativamente del grupo de mujeres posmenopáusicas en su nivel medio

de triglicéridos por presentar las primeras un nivel medio de triglicéridos significativamente inferior al que presentan las mujeres posmenopáusicas. (grafico 16).

Grafico 15. Niveles medios de Trigliceridos mg/dl.

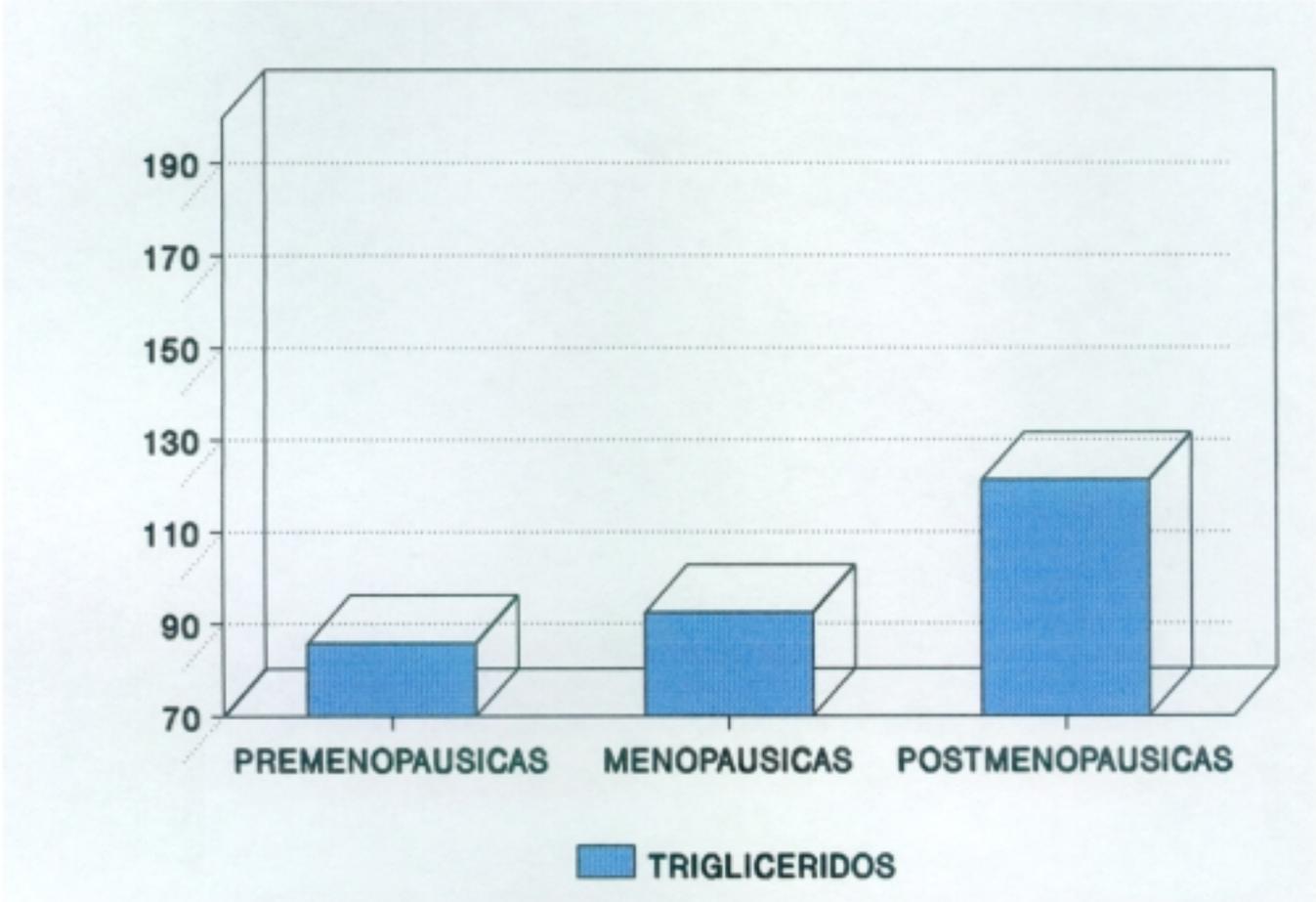
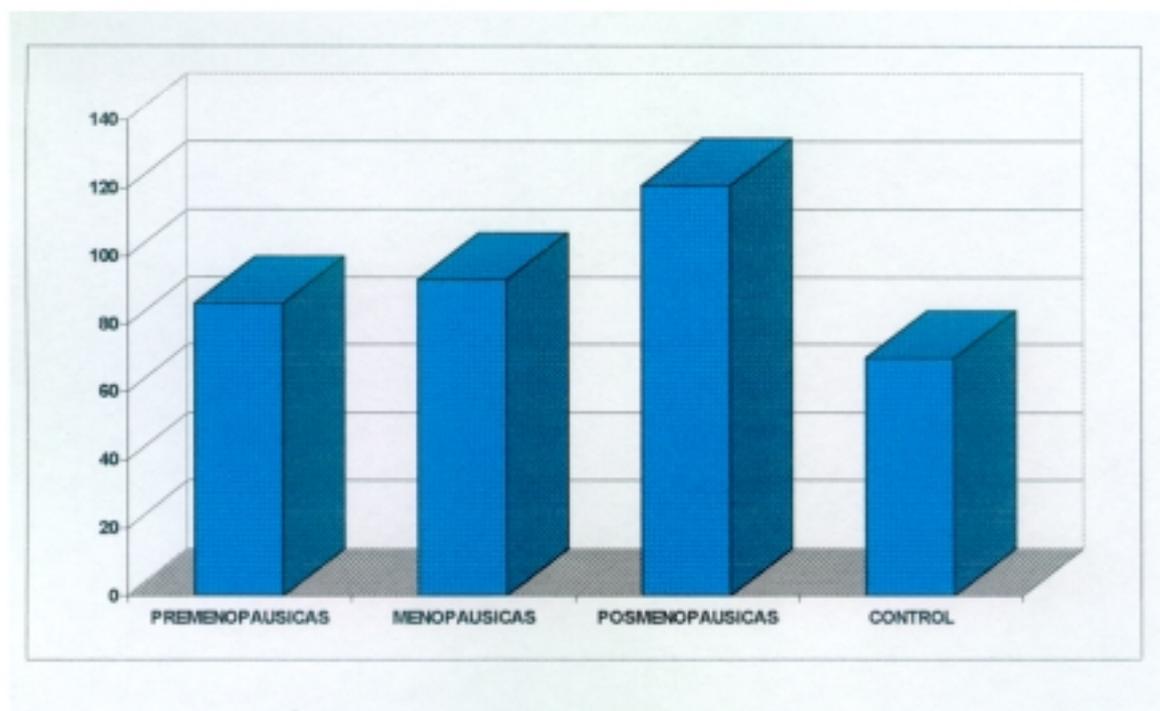


Grafico 16. Niveles medios de trigliceridos mg/dl.



5.11.- CALCIO EN SANGRE

La tabla 18 muestra los valores medios de calcio en sangre en los cuatro grupos de mujeres.

Tabla 18

GRUPO DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE CALCIO EN SANGRE mg/dl
PREMENOPAUSICAS	9.25
MENOPAUSICAS	9.68
POSTMENOPAUSICAS	9.41
GRUPO DE CONTROL	9.07

1: Los resultados del análisis de varianza indican que existen diferencias significativas en el nivel medio de calcio en sangre, entre los tres grupos de mujeres ($F = 9.358$; $p < 0.001$) (Tabla 6). La **prueba Schiffe** realizada para determinar entre que grupos se observan diferencias significativas, muestra que son las mujeres menopáusicas las que tienen una media mayor ($X = 9.6817$ mg/dl) y se diferencian significativamente de las mujeres premenopáusicas ($X = 9.2579$ mg/dl) y de las posmenopáusicas ($X = 9.4117$ mg/dl), como puede verse en el grafico 17.

2: Los resultados del análisis de varianza indican que existen diferencias significativas en el nivel medio de calcio en sangre entre los tres grupos de mujeres y el grupo control ($F=8.640$; $p < 0.001$) (Tabla 7). La **prueba Scheffe** nos muestra que los niveles medios de calcio en sangre de las mujeres fértiles ($X=9.0714$ mg/dl) son significativamente inferiores al de las mujeres menopáusicas. ($X=9.6817$ mg/dl), como puede verse en el grafico 18.

Gráfico 17. Niveles medios de calcio en sangre ma/dl

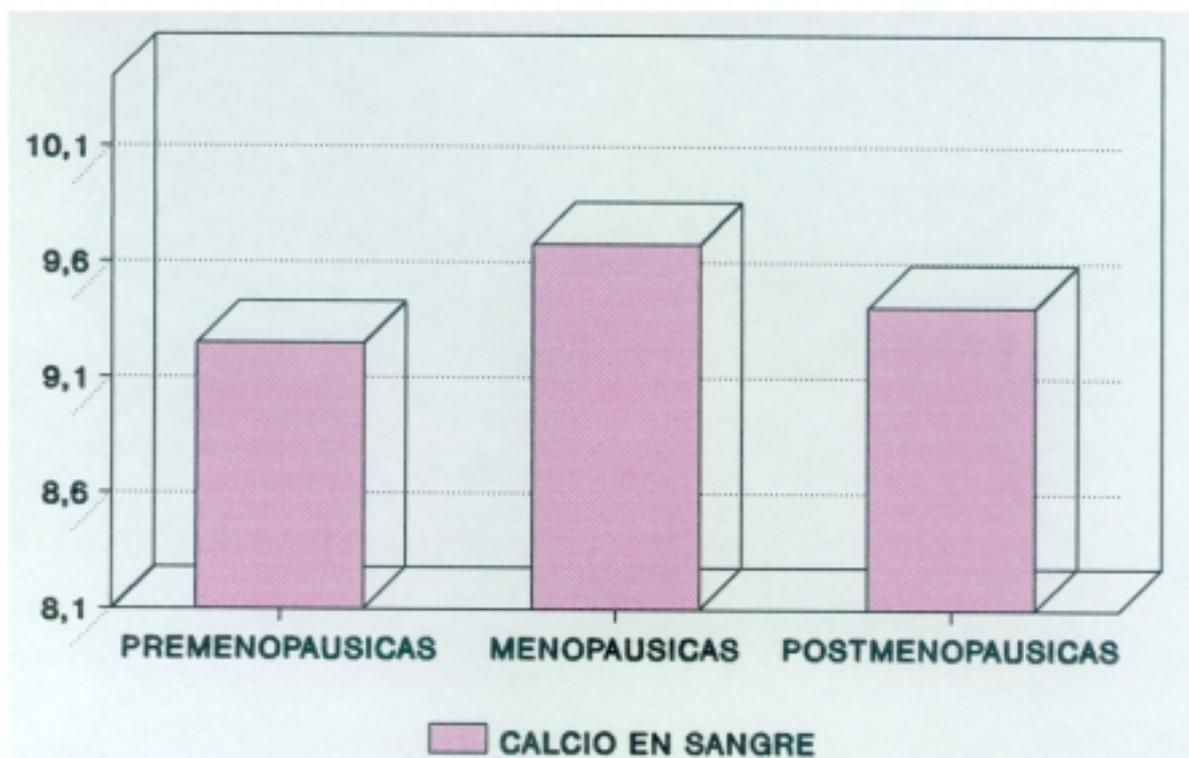
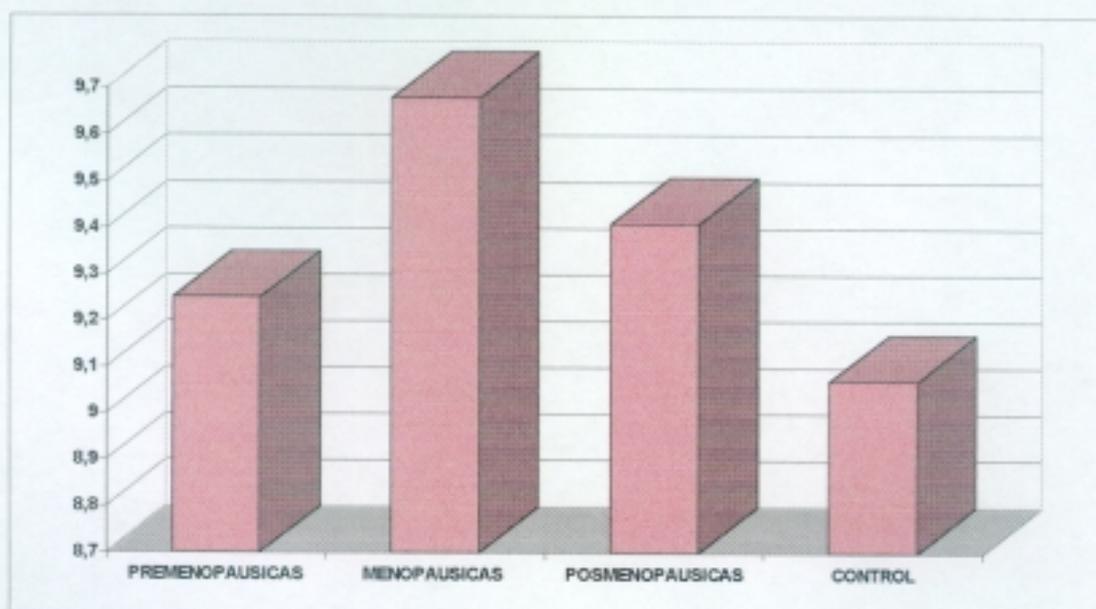


Grafico 18. Niveles medios de calcio en sangre mg/dl.



5.12.- CALCIO EN ORINA

La Tabla 19, muestra los valores medios de calcio en orina de los distintos grupos de mujeres estudiadas.

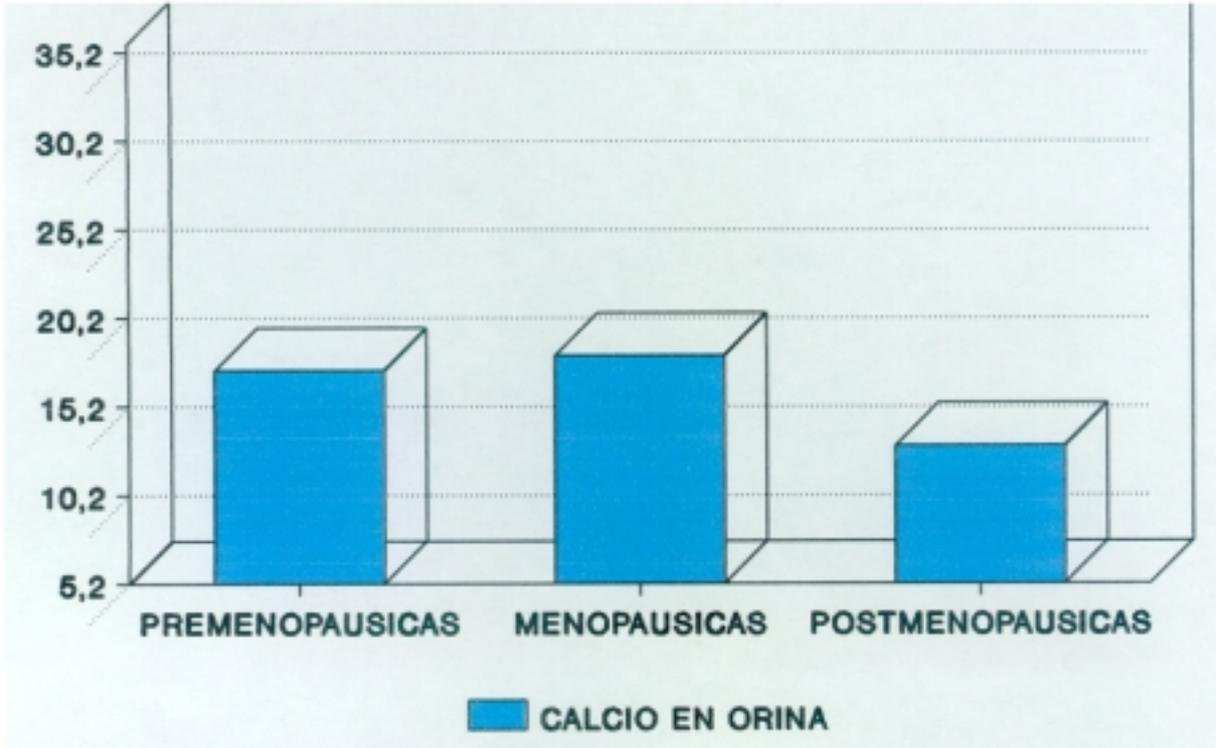
Tabla 19

GRUPOS DE MUJERES	NIVEL MEDIO DE CALCIO EN ORINA mg/dl
PREMENOPAUSICAS	17.27
MENOPAUSICAS	18.12
POSTMENOPAUSICAS	13.02
GRUPO CONTROL	17.50

1: También existen diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en el nivel de calcio en orina ($F=5.587$; $p<0.001$) (Tabla 6). Como puede observarse en el **gráfico 19**, en este caso son las mujeres menopáusicas las que presentan un mayor nivel medio de calcio en orina ($X = 18.12$ mg/dl). El menor nivel de calcio lo tienen las mujeres posmenopáusicas ($X = 13.02$ mg/dl). La **prueba Scheffe** confirma que es entre estos dos grupos, menopáusicas y posmenopáusicas, donde se observan diferencias significativas, aunque siempre dentro de los valores medios normales, como puede verse en el gráfico 5.

2: Por lo que respecta a los niveles medios de calcio en orina, no encontramos diferencias significativas, aunque ($F=2.806$; $p<0.05$) (Tabla 7), entre las mujeres control con un nivel medio de calcio en orina de ($X=17.500$ mg/dl) y los otros tres grupos de mujeres, premenopáusicas con ($X=17.27$ mg/dl), menopáusicas con ($X=18.12$ mg/dl), y posmenopáusicas con ($X=13.02$ mg/dl), ya que al aplicarle la prueba de Scheffee no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 19. Niveles medios de calcio en orina mg/dl.



5.13.- MUJERES PREMENOPAUSICAS

En la **Tabla 20** aparecen los valores medios de cada parametro en el grupo de mujeres premenopausicas, segun la fase menstrual en la que se encuentran. Los resultados del analisis de varianza realizado para comprobar si las diferencias entre las medias de los subgrupos son estadisticamente significativas pueden consultarse en la **Tabla 21**. Se ha visto que unicamente en el caso de la hormona luteotropina ($F=30.3249$; $p<0.001$) y de la hormona foliculoestimulina ($F=8.2836$; $p<0.001$) se observan diferencias significativas entre los tres subgrupos.

Una vez obtenidos estos resultados se realizo la **prueba de Scheffe** con las dos variables en los que se observo un efecto significativo de la fase menstrual, es decir, con la hormona luteotropina y con la hormona foliculuestimulina. El objetivo de este segundo analisis fue determinar que pares de medias diferian entre si de forma significativa.

A continuacion se presentan los resultados obtenidos con cada uno de estas dos variables:

Tabla 20
Valores medios del grupo de mujeres premenopáusicas, según fase menstrual

	CONTROL			FASE FOLICULAR	FASE LUTEINICA	FASE OVULATORIA
	F. FOLICIC.	F. LUTEINICA	F. OVULAT.			
ESTRADIOL	97.20	146.62		168.87	144.23	272.00
H. FOLIC-ESTIMULINA	5.20	11.45	4.81	7.02	11.45	33.66
H. LUTEOTROPINA	5.30	5.37	12.00	7.47	8.13	62.33
PROLACTINA	10.55	12.75	9.36	15.61	14.28	22.66
COLESTEROL	179.80	167.00	179.00	212.03	208.45	202.00
APOLIPOPROTEINA A1	157.20	152.62	152.00	154.08	159.18	149.00
HDL-COLESTEROL	59.90	58.25	56.00	58.94	60.81	57.00
APOLIPOPROTEINA B	68.60	63.00	75.00	109.03	105.86	101.66
LDL-COLESTEROL	105.10	96.00	108.00	134.51	130.54	125.00
TRIGLICERIDOS	70.60	59.87	73.00	87.97	81.81	94.00
CALCIO EN SANGRE	9.12	9.05	9.62	9.21	9.31	9.33
CALCIO EN ORINA	18.62	15.85	17.33	15.33	19.37	25.50

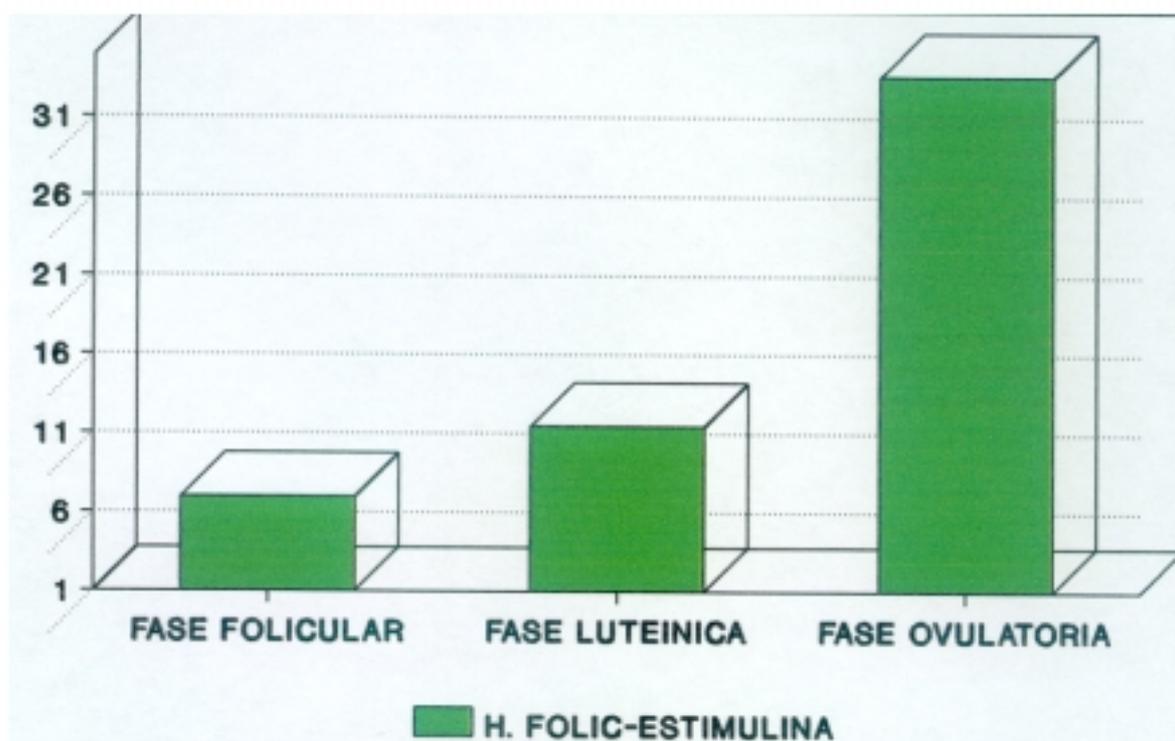
Tabla 21
Resultados del análisis de varianza en el grupo de premenopáusicas

	F	p
ESTRADIOL	1.2013	.3090
H. FOLICULO ESTIMULINA	8.2836	.0007
H. LUTEOTROPINA	30.3249	.0000
PROLACTINA	.7054	.4983
COLESTEROL	.2420	.7859
APO A1	.4052	.6688
HDL	.3911	.6781
APO B	.3144	.7315
LDL	.2470	.7820
TRIGLICERIDOS	.3832	.6834
CALCIO EN SANGRE	.2985	.7432
CALCIO EN ORINA	2.0852	.1361

5.13.1.- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

También resultaron significativas las diferencias observadas en el nivel medio de hormona foliculoestimulina ($F = 8.2936$; $p < 0.0001$). Los niveles medios de esta hormona obtenidos por cada subgrupo pueden verse en el **grafico 21**. Son las mujeres que están en la fase ovulatoria las que difieren significativamente de las de los otros dos subgrupos, teniendo un nivel medio de esta hormona más alto ($X = 33.66$ mUI/ml) que las que están en fase folicular ($X = 7.02$ mUI/ml) y que las que están en fase luteínica, llegando a sobrepasar incluso los valores medios normales.

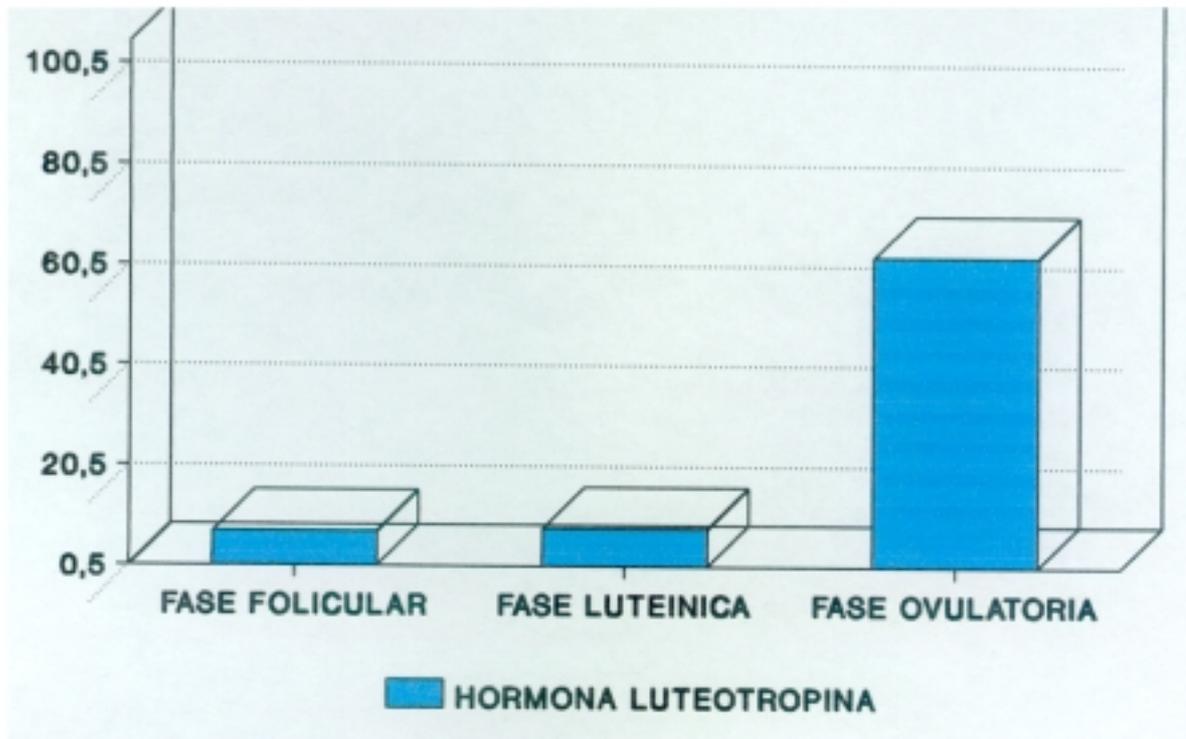
Gráfico 21. Nivel de hormona foliculo-estimulina en las mujeres premenopáusicas según fase menstrual mUI/ml.



5.13.2.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

Como ya se ha señalado, la fase menstrual en la que se encuentra la mujer tiene un efecto significativo en el nivel de hormona luteotropina ($F = 30.3249$; $p < 0.0001$). En el **grafico 22** aparecen reflejados los niveles medios de esta hormona en cada uno de los tres subgrupos de mujeres premenopausicas de los tres subgrupos. La **prueba Scheffe** realizada para determinar cuales son los subgrupos que difieren significativamente entre si, nos indica que son las mujeres que se encuentran en la fase ovulatoria ($X=62.33$ mUI/ml) las que se diferencian de las de los otros dos subgrupos, fase folicular ($X=7.47$ mUI/ml) y fase luteinica ($X=8.13$ mUI/ml), por tener un nivel mayor de esta hormona. Los otros dos subgrupos no difieren significativamente entre si.

Gráfico 22. Nivel de hormona luteotropina en las mujeres premenopáusicas según fase menstrual mUI/ml.



5.14.- MUJERES PREMENOPAUSICAS Y CONTROL

5.14.1.- FASE FOLICULAR

La Tabla 22 muestra los valores medios de las distintas variables analíticas , en las mujeres premenopáusicas y control encontrándose ambas en la fase folicular.

Tabla 22

Valores medios para mujeres premenopáusicas y control

	Premenopáusicas	Control
Estradiol	168.87	97.20
H.F. Estimulina	7.02	5.20
H. luteotropina	7.47	5.30
Prolactina	15.61	10.55
Colesterol	212.03	179.80
Apolipoproteína A1	154.08	157.2
hdl colesterol	58.94	59.90
Apolipoproteína B	109.03	68.60
ldl colesterol	134.51	105.10
Triglicéridos	87.97	70.60
Calcio en sangre	9.21	9.12
Calcio en orina	15.33	18.62

Como podemos observar en la Tabla 23, existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de:

-Estradiol

- Prolactina
- Colesterol
- Apolipoproteína B
- Lipoproteína de baja densidad LDL

en función de la situación menstrual de las mujeres (premenopausicas ó control).

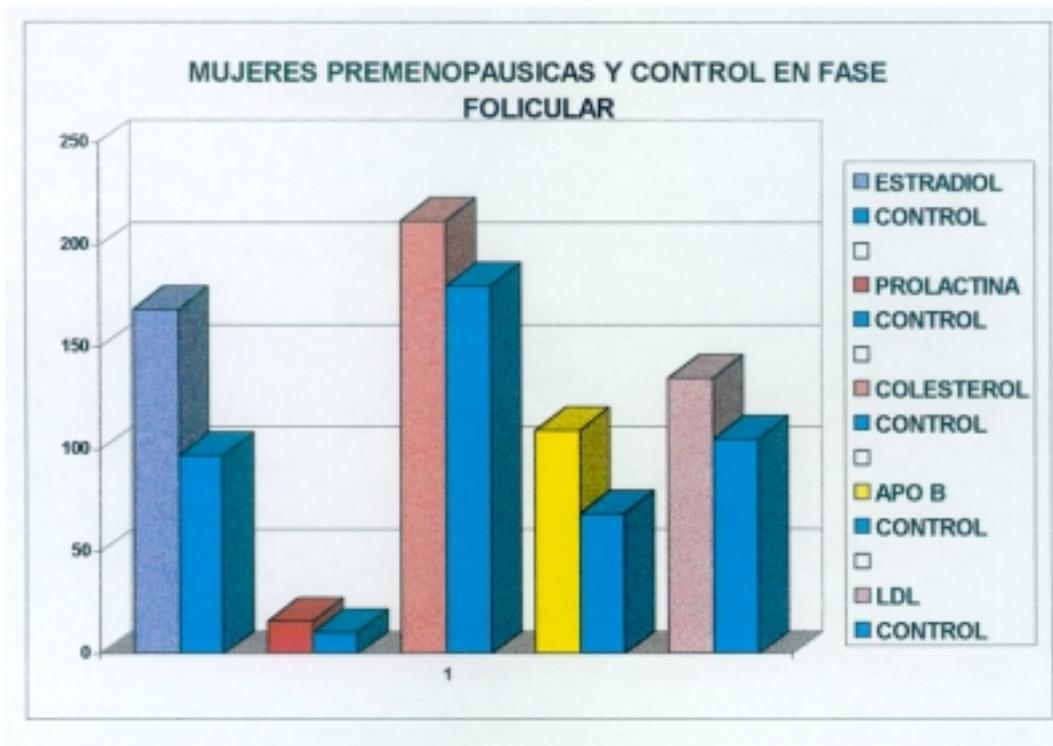
Las mujeres control, presentan valores significativamente inferiores en los niveles medios de estradiol $X=97.20$ pg/ml, prolactina 5.20 ng/ml, colesterol $X=179.80$ mg/dl, apolipoproteína B 68.60 mg/dl, LDL 105.10 mg/dl. Grafico 23.

Tabla 23

Valores de F y probabilidad de error asociada.

	F	p
Estradiol	3.13	.003
H.Folículo estimulina	1.88	.067
H. Luteotropina	1.24	.223
Prolactina	2.32	.026
Colesterol	3.36	.002
Apolipoproteína A1	-.34	.736
HDL- colesterol	-.28	.783
Apolipoproteína B	6.12	.000
LDL colesterol	3.03	.004
Trigliceridos	1.54	.130
Calcio en sangre	.65	.519
Calcio en orina	-.90	.372

Grafico 23.



5.14.2.- FASE LUTEINICA

La Tabla 24 presenta los valores medios de las distintas variables analíticas, en las mujeres premenopáusicas y control, cuando ambas se encuentran en la fase luteínica.

Tabla 24

Valores medios para mujeres premenopáusicas y control

	Premenopáusicas	Control
Estradiol	144.23	146.62
H.Foliculoestimulina	11.45	3.62
H. Luteotropina	8.13	5.37
Prolactina	14.28	12.75
Colesterol	208.45	167.0
Apolipoproteína A1	159.18	152.62
hdl colesterol	60.81	58.25
Apolipoproteína B	105.86	63.00
ldl colesterol	130.54	96.0
Triglicéridos	81.81	59.87
Calcio en sangre	9.31	9.05
Calcio en orina	19.37	15.85

En la fase luteínica, como se puede apreciar en la tabla 25, también encontramos diferencias medias estadísticamente significativas en los niveles de:

- Hormona foliculoestimulina
- Colesterol

-Apolipoproteina B

- Lipoproteina de baja densidad LDL

-Trigliceridos

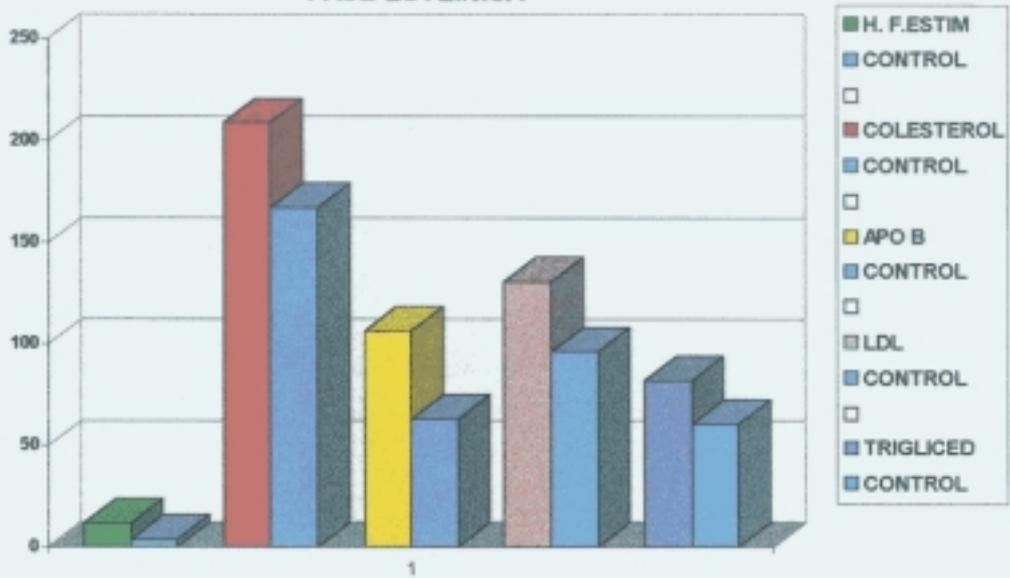
Las mujeres premenopáusicas presentan niveles medios de: hormona foliculoestimulina X=11.45 mUI/ml, colesterol X=208.45 mg/dl, apolipoproteina B 105.86 mg/dl, LDL 130.54 mg/dl, y trigliceridos 81.81 mg/dl, significativamente superiores a los que presentan las mujeres control. Grafico 24

Tabla 25

Valores de F y probabilidad de error asociada.

	F	p
Estradiol	.09	.933
H. Folículo estimulina	2.36	.027
H. Luteotropina	.93	.362
Prolactina	.38	.707
Colesterolerol	3.53	.001
Apolipoproteína A1	.68	.500
hdl colesterol	.70	.489
Apolipoproteina B	5.62	.000
Idl colesterolola	3.21	.003
Triglicéridos	2.12	.043
Calcio en sangre	1.31	.201
Calcio en orina	.61	.550

GRAFICO 24. MUJERES PREMENOPAUSICAS Y CONTROL EN FASE LUTEINICA



5.14.3.- FASE OVULATORIA

La Tabla 26 muestra los valores medios de las distintas variables analíticas en las mujeres premenopáusicas y control, cuando ambas se encuentran en fase ovulatoria.

Tabla 26

Valores medios para mujeres premenopáusicas y control

	Premenopáusicas	Control
H.Foliculo estimulina	33.66	4.81
H.Luteotropina	62.33	12.00
Prolactina	21.66	9.36
Colesterol	202	179
Apolipoproteína A1	149	152
hdl colesterol	57	56
Apolipoproteína B	101	75
Idl colesterol	125	108
Trigliceridos	94	73
Calcio en sangre	9.33	9.02
Calcio en orina	29.50	17.33

Como podemos observar en la tabla 27 encontramos diferencias medias estadísticamente significativas en los niveles de:

-H. Foliculoestimulina.

-H. Luteotropina.

-Prolactina.

en función de la situación menstrual de las mujeres premenopausicas y control.

Tabla 27

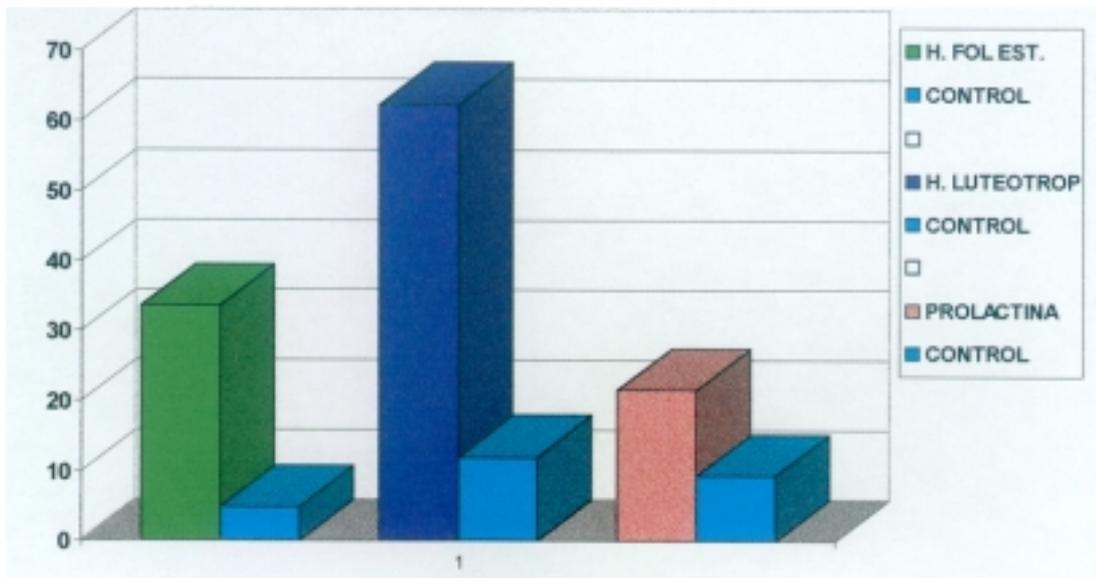
Valores de F y probabilidad de error asociada.

	F	p
H. foliculo estimulina	4.48	.001
H. luteotropina	4.61	.001
Prolactina	3.77	.003
Colesterol	0.98	.348
Apolipoproteina A1	-.23	.823
hdl colesterol	.04	.967
Apolipoproteina B	2.10	.050
ldl colesterol	.79	.448
Trigliceridos	1.00	.337
Calcio en sangre	.87	.391
Calcio en orina	1.54	.158

Las mujeres control, presentan valores significativamente inferiores en los niveles medios de:

H. Foliculoestimulina X=4.81mUI/ml, H. Luteotropina X=12.00mUI/ml. y Prolactina X=9.36ng/ml, como puede verse en el Grafico 25.

GRAFICO 25. MUJERES PREMENOPAUSICAS Y CONTROL EN FASE OVULATORIA.



5.15.- ASOCIACIÓN LINEAL ENTRE LAS VARIABLES

Con el fin de determinar si existe asociación lineal entre las variables consideradas en este estudio, se calculó el **coeficiente de correlación de Pearson** entre cada par de variables para cada uno de los grupos de mujeres. Los coeficientes obtenidos se pueden ver en las **tablas 28 a 30**. En aquellos casos en los que el coeficiente de correlación ha sido significativo se ha marcado con un asterisco junto al valor del coeficiente.

Tabla 28

Correlaciones entre todas las variables para el grupo de mujeres premenopáusicas

	EST	FSH	LH	PRO	COL	APOA1	HDL	APOB	LDL	TRIG	CAS	CAO
EST	1.0000											
FSH	-.2328*	1.0000										
LH	.0477	.6409*	1.0000									
PRO	.0029	-.0629	.1977	1.0000								
COL	-.0417	-.1667	-.1193	-.3454*	1.0000							
APOA1	.1825	.0134	-.0034	.1101	.0473	1.0000						
HDL	.1831	.0188	.0036	.0999	.0481	.9991*	1.0000					
APOB	-.2054	-.0444	-.1355	-.3274*	.7756*	-.2173*	-.2138*	1.0000				
LDL	-.1076	-.1625	-.0897	-.3595*	.9289*	-.2617*	-.2616*	.7815*	1.0000			
TRIG	-.0094	-.0269	-.1034	-.0602	.1937	-.1046	-.1012	.2785*	.0116	1.0000		
CAS	-.0844	.0160	-.0761	.1419	.0778	.3062*	.2947*	-.0702	-.0675	.1857	1.0000	
CAO	.1875	.1777	.2490*	-.1291	.1881	.0893	.0896	.0448	.1967	-.1907	.0147	1.00 00

Tabla 29
Correlaciones entre todas las variables para el grupo de mujeres menopáusicas

	EST	FSH	LH	PRO	COL	APOA1	HDL	APOB	LDL	TRIG	CAS	CAO
EST	1.0000											
FSH	-.5121*	1.0000										
LH	-.4177*	.7486*	1.0000									
PRO	-.1966	.1209	.2275*	1.0000								
COL	.1491	-.1728	-.1553	.0412	1.0000							
APOA1	-.4424*	.4472*	.4470*	.3141*	.0839	1.0000						
HDL	-.3874*	.3662*	.4486*	.2693*	-.0993	.9882*	1.0000					
APOB	.2351*	-.0379	.0768	.0525	.6848*	.0840	.0736	1.0000				
LDL	.3450*	-.2341*	-.2363*	-.0227	.9316*	-.1188	-.1108	.7399*	1.0000			
TRIG	-.1870	.1079	-.0813	.1446	.1915	.0952	-.0282	.3947*	.0685	1.0000		
CAS	-.1864	.1651	-.0229	.0508	-.0373	.1561	.0241	.0949	-.0833	.5075*	1.0000	
CAO	-.2428*	.2508*	.2120	.0466	-.0675	.2515*	.2122	.0487	-.0993	.2225	.0850	1.00 0

Tabla 30

Correlaciones entre todas las variables para el grupo de mujeres postmenopáusicas

	EST	FSH	LH	PRO	COL	APOA1	HDL	APOB	LDL	TRIG	CAS	CAO
EST	1.0000											
FSH	.1395	1.0000										
LH	.0786	.8317*	1.0000									
PRO	.2542*	.1556	-.0310	1.0000								
COL	.2478*	.2236	.1503	.1550	1.0000							
APOA1	.0426	.3425*	.2998*	-.0217	.3486*	1.0000						
HDL	.0170	.3426*	.3134*	-.0463	.3481*	.9773*	1.0000					
APOB	.2423	.1452	.0714*	.0309	.8942*	.1225	.1467	1.0000				
LDL	.2434	.1120	.0370	.1720	.9640*	.1503	.1446	.8747*	1.0000			
TRIG	-.1290	-.3315*	-.2792*	-.2160	-.0899	-.2975*	-.2884*	-.1029	.0433	1.0000		
CAS	.0626	-.2298	-.3005*	.2035	.1693	.1097	.0440	.1547	.2023	.0898	1.0000	
CAO	-.1530	-.0086	-.0093	-.0444	.1553	.1800	.1503	.1892	.1344	-.2005	.1331	1.00 0

Asociación lineal de los diferentes metabolitos considerados para la muestra de mujeres fértiles

En la Tabla 31 se muestran las correlaciones de las variables consideradas para la muestra de mujeres de control. Aquellas correlaciones que han resultado significativas se han señalados con un asterisco.

Tabla 31

Correlaciones entre todas las variables para el grupo de mujeres control

	ESTRAD	FSH	LH	PRO	COL	APOA1	HDL	APOB	LDL	TRIG	CAS	CAO
ESTRA	1.0000											
FSH	-.6100*	1.0000										
LH	-.2467	.5433	1.0000									
PRO	.2328	-.4428	-.1837	1.0000								
COL	.2379	.0444	-.1824	.2305	1.0000							
APOA	.1062	-.1804	-.2626	.3795	.3803	1.0000						
HDL	.0974	-.1806	-.2635	.3887	.3738	.9994*	1.0000					
APOB	.2443	.1192	.0281	-.0570	.8037*	-.1825	-.1899	1.0000				
LDL	.2774	.0023	-.1872	.1616	.9356*	.1062	.0992	.8899*	1.0000			
TRIG	-.0780	.4494	.2600	-.1340	.5300	-.1773	-.1813	.6589*	.4381	1.0000		
CAS	-.4362	.4104	.2272	-.1023	.0513	-.0315	-.0317	.0207	-.0978	.5683*	1.0000	
CAO	-.1888	-.0690	.2966	.0842	-.3892	-.1824	-.1921	-.2562	-.3583	-.1559	.0249	1.00

5.15.1.- MUJERES PREMENOPÁUSICAS

En la **Tabla 28** tenemos la matriz de correlaciones del grupo de mujeres premenopausicas. Las correlaciones que resultaron significativas en este caso fueron las siguientes:-

-Estradiol

Correlación negativa con: Hormona foliculo estimulina

-Hormona foliculoestimulina

Correlación positiva con: Hormona luteotropina

Correlación negativa con: Estradiol

-Hormona luteotropina

Correlación positiva con: Hormona foliculoestimulina

 Calcio en orina

-Prolactina

Correlación negativa con: Colesterol

 LDL

 Apolipoproteina

-Colesterol

Correlación positiva con: Apolipoproteina B

LDL-colesterol

Correlación negativa con: Prolactina

-Apolipoproteina A1

Correlación positiva con: HDL

Calcio en sangre

Correlación negativa con: LDL

Apolipoproteina B

-HDL-colesterol

Correlación positiva con: Apolipoproteina A1

Calcio en sangre

Correlación negativa con: LDL

-Apolipoproteina B:

Correlación positiva con: Colesterol

LDL

Triglicéridos

Apolipoproteina A1

Prolactina

-Lipoproteína de baja densidad (LDL)

Correlación positiva con: Colesterol

Apolipoproteína B

Correlación negativa con: Apolipoproteína A1

HDL

Prolactina

-Triglicéridos

Correlación positiva con: Apolipoproteína B

-Calcio en orina

Correlación positiva con: Hormona luteotropina

5.15.2.- MUJERES MENOPÁUSICAS

En el grupo de mujeres menopausicas obtenemos las siguientes correlaciones (ver **Tabla 29**).

-Estradiol

Correlacion positiva con: LDL

Apolipoproteina B

Correlacion negativa con: Apolipoproteina A1

HDL

Calcio en orina

Hormona Luteotropina

Hormona Foliculoestimulina -

-Hormona foliculoestimulina

Correlacion positiva con: Apolipoproteina A1

HDL

Calcio en orina

Hormona Luteotropina

Correlacion negativa con: LDL

Estradiol

-Hormona luteotropina

Correlación positiva con: Apolipoproteina A1

HDL-Colesterol

Hormona foliculoestimulina

Prolactina

Correlación negativa con: LDL

Estradiol

-Prolactina

Correlacion positiva con: Apolipoproteina A1

HDL

Hormona luteotropina

-Colesterol

Correlacion positiva con: LDL

Apolipoproteina B

-Apolipoproteina A1

Correlación positiva con: HDL

Calcio en orina

Hormona luteotropina

Hormona foliculoestimulina

Prolactina

Correlación negativa con: Estradiol

-HDL-Colesterol:

Correlación positiva con: Apolipoproteína A1

Hormona luteotropina

Hormona foliculoestimulina

Prolactina

Correlación negativa con: Estradiol

-Apolipoproteína B:

Correlación positiva con: Colesterol

LDL

Triglicéridos

Estradiol

-Lipoproteína de baja densidad (LDL):

Correlación positiva con: Colesterol

Apolipoproteína B

Estradiol

Correlación negativa con: Hormona luteotropina

Hormona foliculoestimulina

-Triglicéridos

Correlación positiva con: Apolipoproteína B

Calcio en sangre

-Calcio en sangre

Correlación positiva con: Triglicéridos

-Calcio en orina

Correlación positiva con: Apolipoproteína A1

Hormona foliculoestimulina

Correlación negativa con: Estradiol

5.15.3.- MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Por ultimo en el caso de las mujeres posmenopausicas se obtuvieron las siguientes correlaciones (**Tabla 30**)

-Estradiol

Correlacion positiva con: Prolactina

-Hormona Foliculoestimulina:

Correlacion positiva con: Apolipoproteina A1

HDL

Hormona Luteotropina

Correlacion negativa con: Trigliceridos

-Hormona Luteotropina

Correlacion positiva con: Apolipoproteina A1

HDL

Hormona Foliculoestimulina

Correlacion negativa con: Trigliceridos

Calcio en sangre

-Prolactina

Correlacion positiva con: Estradiol

-Colesterol

Correlacion positiva con: Apolipoproteina B

Apolipoproteina A1

HDL

LDL

-Apolipoproteina A1

Correlacion positiva con: Colesterol

HDL

Hormona Luteotropina

Hormona Foliculuestimulina

Correlacion negativa con: Trigliceridos

-HDL-Colesterol

Correlacion positiva con: Colesterol

Apolipoproteina A1

Hormona Luteotropina

Hormona Foliculoestimulina

Correlacion negativa con: Trigliceridos

-Apolipoproteina B

Correlacion positiva con: Colesterol

LDL

-LDL-Colesterol

Correlacion positiva con: Colesterol

Apolipoproteina B

-Trigliceridos

Correlacion negativa con: Apolipoproteina A1

HDL

Hormona Luteotropina

Hormona Foliculoestimulina

-Calcio en sangre

Correlacion negativa con: Hormona Luteotropina

6.- DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

Se observa en la realización de este trabajo en primer lugar, que existen *diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres, en los niveles medios de las variables consideradas es decir que los parametros analiticos estudiados sufren alteraciones determinadas por el grupo al que pertenecen.*

MICHELI A: y aut. en 1991 observa cambios hormonales al pasar de la fase premenopausica a la fase posmenopausica, estos cambios hormonales tambien son observados por VON HOLST EN. 1991. Nosotros hemos podido ver en nuestro estudio como los valores hormonales van cambiando continuamente al ir pasando de un grupo a otro de mujeres.

YANAGIBORI R. y aut. 1993, estudiando dos grupos de mujeres: premenopáusicas y posmenopáusicas, observó que los valores de Apo A1, colesterol y LDL, eran mas altos en el grupo de posmenopáusicas, que en el grupo de premenopáusicas. Nosotros en cambio no hemos encontrado elevación significativa en los valores de Apo A1 en las mujeres posmenopáusicas aunque si en los valores de LDL respecto al grupo de mujeres premenopáusicas.

TAYLOR PA. y aut. 1993, indica que el ejercicio produce cambios favorables en el perfil lipidico, aumentando la HDL y produciendo cardio protección.

Nosotros, hemos hallado la media de cada variable para los tres grupos de mujeres y hemos observado que el factor grupo (premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas) tiene efecto significativo sobre todas las variables con las únicas

excepciones de los niveles de Apo A1 y HDL.

Lo mismo observamos cuando hemos estudiado reunidos los cuatro grupos de mujeres, es decir cuando añadimos el grupo control.

En segundo lugar hemos visto la influencia del tabaco en los distintos grupos de mujeres.

Hay autores que afirman que el tabaco influye en la menopausia, MULDOON SB. y aut. 1994, mientras que otros como HANSEN MA. 1994 señalan que el tabaco no tiene influencia. HANSEN MA. 1994, observó en un grupo de mujeres premenopáusicas que el fumar no influía significativamente en el cambio de masa ósea. En nuestro trabajo, se han estudiado en los tres grupos de mujeres, separados por fumadoras y no fumadoras, los niveles medios de las variables estudiadas, comparandose para ello, las puntuaciones medias de las mujeres fumadoras con las obtenidas con las mujeres que no fuman, y observamos que el factor tabaco, no tiene efectos significativos en ninguna de las variables consideradas en este estudio, es decir, el hecho de ser o no ser fumadora, no afecta a los valores medios de las variables hormonales, lipídicas, ni al calcio.

Hemos estudiado también la interacción entre estos dos factores (grupo y tabaco), para comprobar si la influencia del tabaco, en caso de que esta se observe, es la misma en cada uno de los grupos de mujeres. Tampoco se observaron efectos significativos de la interacción entre el grupo y el tabaco tanto cuando estudiamos los tres grupos como cuando consideramos además el grupo control.

6.1.- ESTRADIOL

El acontecimiento hormonal mas destacado a lo largo de la menopáusia, PEREZ PIQUERAS JL. 1991, es la disminución en la producción de estrogénos, particularmente el estradiol. El resto de los fenomenos endocrinos que se producen son como consecuencia de esta circunstancia. Los niveles normales de estradiol son minimos durante la menstruación y la fase folicular inicial (25 a 75 pg/ml.) y aumentan en la fase folicular tardía hasta llegar a un maximo de 200 a 600 pg/ml, justo antes del pico de LH, que desencadena la ovulación. En el momento en que la LH alcanza su nivel maximo, el estradiol comienza a disminuir antes de volver a aumentar nuevamente en la fase luteinica (100 a 300 pg/ml). Si no se produce la concepción, el estradiol sigue disminuyendo hasta alcanzar su valor minimo, dando comienzo así a la menstruación.

PERRONE G. 1995, estudiando tres grupos de mujeres: premenopáusicas (con ciclos menstruales regulares), perimenopáusicas (con ciclos irregulares) y posmenopausicas (de uno a tres años desde el ultimo ciclo menstrual), observó que el nivel en suero de estradiol era significativamente mas bajo en mujeres posmenopáusicas.

La disminución de estrogénos, BADESVANT A. y aut. 1993, produce alteraciones importantes tanto a corto como a largo plazo en la menopausia.

La endocrinología de la perimenopáusia, VON HOLST T. 1994, es decir, el tiempo transcurrido entre la premenopáusia y la posmenopáusia se caracteriza por cambios en el metabolismo de las hormonas esteroideas, ocasionados por la insuficiencia de los ovarios. Hasta la edad de 48 años, segun este mismo autor las concentraciones de estrogénos son

relativamente constantes, con un nivel medio de 120 pg/ml. de estradiol. Entre la edad de 49 a 54 años, los niveles disminuyen a un nivel medio de 10 pg/ml. La disminución de estrógenos ocasiona la menopausia a una edad comprendida entre los 51 y 53 años. Este mismo autor indica que en la posmenopáusia, los ovarios no juegan un papel importante, debido a que los estrógenos de esta época, son los formados a partir de los andrógenos segregados en la corteza suprarrenal.

Nosotros, vemos en nuestro estudio al comparar los tres grupos de mujeres que el mayor nivel medio de estradiol lo tienen las mujeres premenopáusicas y el menor, las posmenopáusicas.

Nuestros resultados indican, que existen diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en el nivel medio de estradiol ($F= 38.977$; $p<0.001$). Las mujeres menopáusicas presentan un nivel medio de estradiol de 68.32 pg/ml, significativamente mayor que las posmenopáusicas con 23.81 pg/ml. Por otra parte, las premenopáusicas se diferencian significativamente de las menopáusicas y de las posmenopáusicas, en el nivel medio de estradiol con 160.92 pg/ml.

También observamos que al comparar los tres grupos de mujeres, con el grupo control de mujeres fértiles, que son las mujeres fértiles las que presentan un nivel medio de estradiol de 143.00 pg/ml, significativamente mayor ($F=31.69$; $p<0.001$) que las menopáusicas con 68.32 pg/ml y las posmenopáusicas con 23.81 pg/ml.

6.2.- HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)

La alteración endocrina mas precoz de la menopáusia es la disminución de estradiol y el aumento de FSH, primero se eleva la FSH y la LH lo hace despues señala ORTIZ QUINTANA L. 1991. BOTELLA 1990 indica que la FSH aumenta en las mujeres un 700% al llegar a la menopáusia un año despues del cese de la menstruación y debido al descenso de estrógenos.

La FSH se puede utilizar para diagnosticar la transición desde la premenopáusia hacia la menopáusia. BURGER HG. 1994, ha observado un aumento de FSH en mujeres de alrededor de los 30 años de edad, aunque continuan con ciclos menstruales normales, indica tambien que cuando baja el estradiol, empiezan a aparecer variaciones en el ciclo menstrual, señalizando la iniciación de la transición hacia la menopáusia, subiendo bruscamente los niveles de FSH. Nosotros observamos una elevación muy importante en los grupos de menopáusia y posmenopáusia con respecto a los grupos de premenopáusia y control.

RANNEVIK G. 1995, estudiando un grupo de mujeres durante la transición de premenopáusia a posmenopáusia, alcanzando la menopáusia de una manera expontanea observó un aumento importante de los niveles sericos de FSH desde cinco años antes de la menopáusia, produciendose en el sexto mes de la misma, un aumento adicional, que culminó entre el segundo y tercer año de la posmenopáusia.

Estudiando dos grupos de mujeres: premenopáusicas y posmenopáusicas, PERRONE G. 1995, señala que en el grupo de mujeres posmenopáusicas se produce una

importante elevación del nivel en suero de FSH, con respecto a las premenopáusicas.

En nuestro estudio, de los tres grupos de mujeres resultaron significativas las diferencias observadas en el nivel medio de hormona foliculoestimulina ($F= 51.526$; $p<0.001$) podemos ver como las mujeres premenopáusicas presentan un nivel medio de 9.99 mUI/ml muy inferior al de los otros dos grupos, observandose una diferencia significativa entre este grupo de mujeres y los otros dos, que no se diferencian significativamente entre si.

Tambien hemos podido observar que hay diferencias significativas ($F=81.7860$; $p<0.001$) entre las mujeres fértiles con un nivel medio de hormona foliculuestimulina de 4.33 mUI/ml, y las mujeres menopáusicas con 58.91 mUI/ml y posmenopáusicas con un nivel de 69.98 mUI/ml.

6.3.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

El aumento de la LH es definitivo para explicar lo que ocurre en el ovario, siendo el aumento de esta hormona el que determina la hiperestimulación del intersticio. La LH aumenta un 1000% en la menopáusia según indica BOTELLA 1990.

En el ciclo menstrual después de la elevación de los niveles de LH y FSH, producen la maduración de uno de los folículos. La estimulación de la LH y FSH induce a que el folículo produzca estrógenos antes de la ovulación, que se produce como consecuencia del pico de la LH. HILLIER SG. 1994.

Al comenzar la perimenopáusia, RANNEVIK G. 1995, los niveles séricos de LH, sufren un aumento importante desde 5 años antes de la menopáusia, esta elevación continúa adicionalmente durante los seis meses que siguen a la menopáusia y culmina a los dos-tres años, en la posmenopáusia.

Con la disminución del estradiol durante el climaterio, se produce un aumento de la secreción de LH en la hipófisis como compensación a la citada disminución. WIDE L. y aut. 1994, señalan que administrando estradiol a mujeres posmenopáusicas, se contrarresta la elevación de LH.

CALAF J. y aut. 1994, observan como normal un aumento de secreción hipofisiaria de LH en la mujer a partir de los 40 años.

Los niveles de LH llegan a multiplicarse por diez en la menopáusia, encontrándose elevaciones máximas a los dos o tres años de la menopáusia, para decaer poco a poco después, indica ORTIZ QUINTANA L. 1991.

Nosotros observamos diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres ($F=18.279$; $p<0.001$), según se observa en el gráfico n° 7. Siendo las mujeres premenopáusicas las que presentan un nivel medio de hormona luteotropina, muy inferior al de los otros dos grupos de mujeres, menopáusicas y posmenopáusicas.

También observamos diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres considerados y el grupo control de mujeres fértiles ($F=33.533$; $p<0.001$). Ya que las mujeres fértiles del grupo control presentan un nivel medio de luteotropina de 5.33 mUI/ml y se diferencian de las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas por presentar las primeras un nivel medio de hormona luteotropina de 5.33 mUI/ml significativamente inferior a los otros dos grupos, menopáusicas con 35.89 mUI/ml y posmenopáusicas con un nivel medio de luteotropina de 32.44 mUI/ml.

6.4.- PROLACTINA

La prolactina es una hormona que disminuye cuando llega la menopáusia, existiendo una correlación entre los niveles de estradiol y prolactina en las mujeres posmenopáusicas. PEREZ LOPEZ FR. y aut. 1993, sin embargo, METKA M. 1994, en un estudio sobre 2.322 mujeres menopáusicas, en el que se midieron los niveles sericos de prolactina, encontro hiperprolactinemia en 23 de ellas.

Con terapia de reemplazo hormonal de estrogenos, disminuye significamente la prolactina en un estudio sobre un grupo de mujeres menopáusicas, SCHLEGER W. 1994.

Siempre que las gonadotropinas suben la prolactina tiende a bajar indica BOTELLA 1990. Se ha discutido la existencia de cambios de concentración relacionados con el ciclo menstrual, señala CALAF J. y aut. 1994, apreciando en la menopúsia una disminución de las concentraciones.

SCHLEGEL W. 1994, indica que la terapia de reemplazo hormonal, hace disminuir significativamente los niveles sericos de prolactina.

En nuestro estudio observamos que hay diferencias significativas en el nivel medio de prolactina, entre los tres grupos de mujeres ($F= 10.376$; $p<0.001$). El mayor nivel medio de prolactina lo presentan las mujeres premenopáusicas con 15.33 ng/ml, siendo las posmenopáusicas el grupo en las que se diferencian significativamente de los otros dos grupos en su nivel medio de prolactina de 7.92 ng/ml.

En cambio hemos observado que al estudiar los tres grupos de mujeres considerados frente al grupo control de mujeres fértiles no existen diferencias

significativas en el nivel medio de prolactina.

6.5.- COLESTEROL

Es notorio que las mujeres tienen menos coronariopatías que los hombres durante la época de su madurez sexual. Pero este fenómeno se invierte al llegar la menopausia. Este hecho clínico sugiere que los estrógenos tienen un papel protector frente a los accidentes coronarios. Esto se debe a que la falta de secreción ovarica aumenta el colesterol plasmático, disminuye la HDL y aumenta la LDL, BOTELLA 1990 indica que los lípidos se alteran en función de la acción de todos los esteroides por lo que el estudio de los lípidos sea fundamental en el climaterio y deduce que el aumento de LDL, facilita el aporte de colesterol a las arterias y determina su depósito en estas, con producción de las placas de ateroma y la arteriosclerosis.

NOTELOVITZ M. y aut. 1983 encuentra que en mujeres de tres a seis meses después de la última menstruación el colesterol no ha aumentado. En cambio, ARCA M. y aut 1994, observó hipercolesterinemia en mujeres menopáusicas y lo atribuyó a una actividad reducida de los receptores de LDL. KORANYI L. 1995, señala también que el nivel de colesterol aumenta en la posmenopausia.

El déficit de estrógenos produce altos niveles de colesterol, WU ZY y aut. 1990.

Nosotros, hemos observado que las mujeres posmenopáusicas tienen un nivel medio de colesterol de 243.45 mg/dl significativamente más alto ($F=7.852$; $p<0.001$) que el que se observa en los otros dos grupos, premenopáusicas con 210.64 mg/dl y menopáusicas con 223.18 mg/dl cuyas diferencias no resultaron significativas, esto se debe a que las mujeres posmenopáusicas están menos protegidas por los estrógenos.

Por último al comparar los tres grupos de mujeres premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas con el grupo de mujeres control, se observan diferencias significativas ($F=17.22$; $p<0.001$) entre los tres grupos de mujeres y el grupo de control, formado por mujeres fértiles, comprobamos como las mujeres premenopáusicas con un nivel medio de colesterol de 210.64 mg/dl, las menopáusicas con 223.18 mg/dl y las posmenopáusicas con 243.45 mg/dl, presentan niveles medio de colesterol significativamente superiores al de las mujeres del grupo control que tienen un nivel medio de 177.09 mg/dl.

6.6.- APOLIPOPROTEINA B

Esta proteína plasmática, es parte esencial de la LDL, su aumento ocasiona patologías coronarias, así, BONITHON-KOPP C. y aut. 1993, señalan que en las mujeres climatericas, se produce una elevación de la Apo B, aumentando el riesgo de enfermedad coronaria.

Esta asocia la edad con el nivel de LDL y Apo B, ya que, según SCHAEFER EJ. y aut. 1994, dichos niveles, son significativamente más altos, en mujeres posmenopáusicas que premenopáusicas.

VOLPE A. y aut. 1993, en un estudio de mujeres premenopáusicas, tratadas con anticonceptivos orales no encontró cambios significativos en la apolipoproteína B (APO B).

Nosotros, en nuestro estudio, hemos encontrado en primer lugar que el grupo de mujeres posmenopáusicas tienen un nivel medio de Apo B de 130.72 mg/dl significativamente mayor ($F=11.289$; $p<0.001$) que las premenopáusicas con un nivel de 107.69 mg/dl.

En segundo lugar hemos observado que al comparar estos tres grupos de mujeres con el grupo control de mujeres fértiles, son estas mujeres fértiles las que con un nivel medio de Apolipoproteína B de 69.19 mg/dl, son significativamente inferiores sus niveles, a los otros tres grupos de mujeres, premenopáusicas con un nivel medio de 107.69 mg/dl, menopáusicas con 119.69 mg/dl y posmenopáusicas con 130.72 mg/dl.

6.7.- LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD (LDL)

NOTTELOVITZ M. y aut. 1983 Encuentran en mujeres de tres a seis meses despues de la ultima menstruación que hay un aumento de lipoproteina LDL y evidencia que cualquier estrógeno es capaz de restaurar la alteración de los lipidos en una menopausia. La bajada de estrógenos produce mayor frecuencia de enfermedad coronaria ya que la falta de estrógenos determina un descenso de las lipoproteinas de alta densidad HDL y un aumento de las de baja densidad LDL, lo cual crea un estado favorable a la formación de ateromatosis.

El aumento de LDL en la mujer, señala NILSSON JE. y aut. 1994, se produce coincidiendo con la menopáusia.

Las alteraciones endocrinologicas que comienzan en la menopáusia, producen cambios en el metabolismo de las lipoproteínas, observandose una elevación de los niveles sericos de LDL. TURPIN G. 1995.

Por lo que respecta al nivel medio de LDL, los datos de nuestro estudio, indican, que hay diferencias significativas ($F=12.84$; $p<0.001$), en los tres grupos de mujeres. Siendo las mujeres posmenopausicas las que muestran el mayor nivel de LDL, mientras que la premenopáusicas son las que tienen la media mas baja. Si bien, los tres grupos de mujeres se encuentran dentro de los valores normales de LDL.

Tambien hemos observado al estudiar los tres grupos de mujeres tomando ademas al grupo control de mujeres fertiles, que existen diferencias significativas ($F=12.84$; $p<0.001$) entre ellas, comprobando que las mujeres control presentan un nivel

medio de LDL, significativamente inferior al que presentan, los otros tres grupos de mujeres, premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas.

6.8.- TRIGLICÉRIDOS

El aumento de los triglicéridos en las mujeres, BONITHON-KOPP C. y aut. 1993, se produce con la edad, principalmente después de la menopausia, llevando asociado un riesgo de enfermedad cardio-vascular.

MATTSSON LA. y aut. 1993, estudiando un grupo de mujeres con síntomas climatericos, observaron que con terapia de reemplazo hormonal, disminuían los triglicéridos, es decir, la administración de estrógenos produce efectos favorables sobre el metabolismo lipídico.

El fallo estrogénico producido en la menopausia, da lugar a una elevación de los niveles séricos de los triglicéridos, después de la menopausia, indican KUHL H. 1994 y PUGHEAT M. 1995.

KORANYI L. 1995, observa que las alteraciones endocrinas en la menopausia, producen cambios negativos en el metabolismo de los lípidos, aumentando los triglicéridos en las mujeres posmenopáusicas.

En nuestro estudio, aunque los tres grupos de mujeres presentan niveles medios normales, observamos diferencias significativas ($F=4.442$; $p<0.001$) siendo el nivel de triglicéridos mayor en las mujeres posmenopáusicas y menor en las premenopáusicas. Comprobándose que el grupo de mujeres posmenopáusicas se diferencia significativamente del grupo de mujeres premenopáusicas y del grupo de mujeres menopáusicas en sus niveles de triglicéridos.

También hemos observado al estudiar estos tres grupos junto con el grupo control

de mujeres fértiles que existen diferencias significativas entre ellos ($F=6.47$; $p<0.001$), siendo el nivel medio de triglicéridos mayor en las mujeres posmenopáusicas y menor en las control, comprobando como el grupo de mujeres posmenopáusicas tiene unos niveles medio de triglicéridos significativamente inferior al grupo de control.

6.9.- CALCIO EN SANGRE

Existe una relación entre menopausia y osteoporosis, LINDSAY R. y aut. 1987, debido a que la disminución de estrógenos produce una pérdida inmediata de masa ósea. El nivel sérico de calcio aumenta en la menopausia a menos que la mujer este tratada con estrógenos, WEAVER CM. 1994.

La menopausia es la causa principal de la aparición de la descalcificación osteoporótica, CHAVASSIEUX P. 1995, caracterizada principalmente por la pérdida trabecular del hueso y la movilización del calcio, produciéndose un acoplamiento entre reabsorción y formación, dando lugar a un adelgazamiento del tejido trabecular, con aumento de activación osteoclastica y aparición de perforaciones.

La administración suplementaria de estrógenos, aumenta la absorción intestinal del calcio. Esto ha sido interpretado como un indicio de que la deficiencia de estrógenos provoca la descalcificación osteoporótica posmenopáusica, por aumento de reabsorción ósea, la cual libera calcio en el espacio extracelular y de este modo suprime la absorción intestinal de calcio. REGINALD T. 1988. Las concentraciones de calcio sérico se hallan bajo control hormonal señala Ordoñez 1994. Siendo las hormonas esteroideas gonadales las que afectan al metabolismo del calcio indica JANNIE W. 1988.

Nuestros resultados indican que existen diferencias significativas en el nivel medio de calcio en sangre ($F=9.358$; $p<0.001$), entre los tres grupos de mujeres. Siendo las menopáusicas, las que tienen un nivel medio mayor de calcio en sangre con 9.6817 mg/dl y se diferencian significativamente de las mujeres premenopáusicas con un nivel de

9.2579 mg/dl y de las posmenopáusicas con 9.4117mg/dl, debido a que en el momento de la menopáusia, coincidiendo con la bajada de estrogénos, se produce un aumento de la movilización del calcio del hueso.

También existen diferencias significativas entre los tres grupos considerados y el grupo de mujeres fértiles tomado como control ($F=8.640$; $p<0.001$), ya que los niveles medio de calcio en sangre de las mujeres fértiles son de 9.0714 mg/dl, y son significativamente inferiores al de las mujeres menopáusicas con 9.6817 mg/dl.

6.10.- CALCIO EN ORINA

La pérdida de masa ósea lleva asociada una elevación del índice Ca/Cr en orina según indica LINDSAY R. y aut. 1984 en la premenopausia, los valores son inferiores, y en la posmenopausia suben.

En la menopausia ocurren cambios en el metabolismo del calcio, FLEDELIUS C. y aut. 1994. La pérdida de la absorción intestinal de calcio o su excesiva movilización y pérdida urinaria, causa el empobrecimiento óseo.

Las mujeres posmenopáusicas sin terapia hormonal, tienen niveles de calcio significativamente más alto en suero y orina LEINO A. y aut. 1994.

Existe un aumento de calcio en orina durante la descalcificación osteoporótica, señala Ordoñez J. 1994.

En nuestro trabajo, existen diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres. Siendo las mujeres menopáusicas las que presentan un mayor nivel medio de calcio en orina con 18.12 mg/dl. En cambio el menor nivel lo tienen las posmenopáusicas con 13.02 mg/dl. Entre estos dos grupos es donde se observan diferencias significativas, aunque siempre dentro de los valores normales.

Por lo que respecta a los niveles medio de calcio en orina, no hemos encontrado diferencias significativas, al comparar las mujeres fértiles tomadas como control y los otros tres grupos de mujeres.

6.11.- ANALISIS DE MUJERES PREMENOPÁUSICAS

En la premenopáusia es cuando se inicia el fracaso ovarico, se produce una elevación del nivel en suero de FSH y LH y una disminución del nivel de estradiol, GAMBACCIANI M. 1994. Esta elevación hormonal en mujeres premenopáusicas, tambien es señalada por BUZZONI R. 1995.

Como podemos observar en nuestro estudio sobre los valores medios de cada variable en el grupo de mujeres premenopáusicas, segun en la fase menstrual en que se encuentran, cuando comparamos los tres subgrupos entre si (fase folicular, luteinica y ovulatoria), unicamente en el caso de la hormona LH y de la FSH, se observaron diferencias significativas entre los tres subgrupos.

En cambio sí cada subgrupo lo comparamos con un grupo control de mujeres que se hallan en la misma fase menstrual, observamos muchas mas diferencias estadisticamente significativas y dependiendo de cada fase menstrual en que se encuentre como detallamos a continuación

Fase folicular

Nosotros hemos podido observar como estando los dos subgrupos de mujeres, en la fase folicular, presentan diferencias medias significativas en los niveles de estradiol, prolactina, colesterol, apolipoproteina B y lipoproteina de baja densidad LDL en función de ser premenopáusica ó control. Es decir, hemos podido comprobar como las mujeres premenopáusicas , presentan valores significativamente superiores en los niveles medios de estradiol, prolactina, colesterol, apolipoproteina B y lipoproteina de baja densidad LDL

en comparación con las mujeres control.

Fase luteinica

En la fase luteinica nosotros hemos encontrado diferencias medias estadísticamente significativas, observando como las mujeres premenopáusicas presentan niveles medios significativamente superiores de hormona foliculoestimulina, colesterol, apolipoproteina B, lipoproteina de baja densidad LDL y triglicéridos, a los que presentan las mujeres control.

Fase ovulatoria

En la fase ovulatoria nosotros hemos encontrado diferencias medias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos de mujeres, premenopáusicas y control. Encontrando en las mujeres control niveles significativamente inferiores de hormonas foliculoestimulina, luteotropina y prolactina, frente al grupo de mujeres premenopáusicas, cuando ambos están en la ovulación.

6.11.1.- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

En un grupo de mujeres premenopáusicas, GAMBACCIANI M. 1994, observa una elevación de la FSH circulante y una disminución de estradiol, debido a un deterioro de la función ovarica.

El valor del nivel en suero de la hormona FSH, en el tercer día del ciclo menstrual (fase folicular), refleja el grado de la función ovarica, DE GEYTER C. 1994.

CRAMER DW. 1994, estudio el nivel basal de FSH, para estudiar la situación ovarica, en un grupo de mujeres premenopáusicas, que no utilizaban anticonceptivos orales, llegando a la conclusión de que el nivel en suero de FSH se eleva a partir de los cuarenta años.

El nivel de FSH en suero observado en tres grupos de mujeres: premenopáusicas, menopáusicas y posmenopausicas, es significativamente mas alto en perimenopáusicas y posmenopausicas, en comparación las premenopáusicas PERRONE G. 1995.

Nosotros hemos observado, cuando hemos comparado los tres subgrupos de mujeres formado por las tres fases menstruales, que la fase menstrual en la que se encuentra la mujer, tiene un efecto significativo en el nivel de hormona FSH, siendo las mujeres que estan en la fase ovulatoria las que difieren significativamente de los otros dos subgrupos (fase folicular y fase luteinica), llegando incluso a sobrepasar los valores medios considerados normales.

6.11.2.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

En la fase premenopáusica los niveles en suero de LH, tienden a elevarse, pudiendose corregir con un tratamiento de estrogénos, BUZZONI R. 1995. Por el contrario, THOMAS EJ. 1994, observo una subida de LH, administrando un antagonista estrogénico durante la fase folicular. Asi mismo, una dieta rica en proteínas, aplicada a mujeres premenopáusicas, CASSIDY A. 1994, demora la menstruación y suprime significativamente los niveles de LH en suero.

Nosotros tambien hemos encontrado diferente el nivel medio de hormona LH, en cada uno de los tres subgrupos de mujeres premenopáusicas, siendo las mujeres que se encuentran en la fase ovulatoria, las que se diferencian de los otros dos subgrupos por tener un nivel significativamente mayor de esta hormona. Los otros dos subgrupos, no difieren significativamente entre si.

7.- CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

Se han obtenido las siguientes conclusiones:

1.- Las mujeres premenopáusicas muestran mayor nivel de estradiol que las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas, siendo estas últimas las que presentan menor nivel.

2.- Las mujeres premenopáusicas presentan menor nivel de hormonas foliculoestimulina y luteotropina, que las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas.

3.- Las mujeres posmenopáusicas son las que muestran menor nivel de prolactina.

4.- Las mujeres posmenopáusicas también son las que presentan mayores niveles de colesterol, apolipoproteína B, lipoproteína LDL y triglicéridos.

5.- Las mujeres menopáusicas tienen mayor nivel de calcio en sangre, que las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y mayor nivel de calcio en orina que las posmenopáusicas.

6.- También hay diferencias analíticas significativas dentro del grupo de mujeres premenopáusicas, determinadas por la fase menstrual en las que estas se encuentran, siendo en la fase ovulatoria en la que se observa un mayor nivel de hormonas foliculoestimulina y luteotropina.

7.- Respecto al tabaco, se puede afirmar, que las diferencias observadas entre los tres grupos de mujeres, son independientes del hecho de que estas sean o no fumadoras, es decir, que el tabaco, no influye en los niveles analíticos investigados, ni en los diferentes grupos de mujeres estudiadas.

8.- Las correlaciones lineales mas elevadas se observan entre las hormonas foliculoestimulina y luteotropina en mujeres menopásicas y posmenopásicas.

9.- Respecto a los lipidos, las correlaciones mas elevadas, se han encontrado entre la apolipoproteina B y colesterol, en mujeres posmenopásicas, y lipoproteina LDL con apolipoproteina B, en mujeres premenopausicas, menopausicas y posmenopausicas.

10.- Como conclusión general, podemos señalar como la mujer en sus tres fases estudiadas, sufre unas alteraciones analíticas en sus niveles de estradiol, hormona foliculoestimulina, hormona luteotropina, prolactina, colesterol, apolipoproteina B, lipoproteina de baja densidad LDL, trigliceridos y calcio; que son las causas de las patologias que se pueden presentar principalmente la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis menopausica.

8.- BIBLIOGRAFIA

8.- BIBLIOGRAFIA.

ACKERMAN (GE), SMITH (ME), MENDELSON (CR) y cols: "Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture ". J Clin Endocrinol Metab 53, 412-417 (1981).

ALBRIGHT (F), SMITH (PH) y RICHARDSON (AM): "Postmenopausal osteoporosis". JAMA 116, 2465-2474 (1941).

ARCA M; VEGA GL.: "Hypercholesterinemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin". JAMA. 1994 Feb 9. 27(7). P 453-9.

BADESVANT A; PANATOPOULOS G.: "Pharmacology of estrogens used in the treatment of menopause". Rev Prat. 1993 Dec 15. 43(20). P 2638-43.

BALLINGER S. Stress as a factor in lowered estrogen levels in the early postmenopause. Ann N Y Acad Sci. 1990. 59-113; discussion 123-33.

BARBO (DM): The postmenopausal woman. Med Clin North Am 71, 1-32 (1987).

BARBO (DM): The Physiology of the Menopause. Med Clin North Am 71, 11-22

(1987).

BARNETT R.N.: AM. J. CLIN. PATHOL. 59. 1973. P 836.

BEASTDALL GH.: "Assays for follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone: guidelines for the provision of a clinical biochemistry service". Ann Clin Biochem. 1987. P 246-62.

BERGE LN; BONAA KH.: "Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risks factors in healthy women". Arterioscler Thromb, 1994 Jun 14(6). P 857-61.

BERLANGA E. Y NAVARRO MA. Recomendaciones para la valoración de la reserva adenohipofisiaria. Quimica Clinica 1996; 15 (2) 100-102.

BONITHON-KOPP C; LEVENSON J.: " Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population". Atherosclerosis 1993 Dec. 104 (1-2). P 173-82.

BOTELLA LLUSIA (J) La edad critica,climaterio y menopausia, Salvat editores.s.a. Barcelona 1990.

BOTELLA LLUSIA (J) y CLAVERO NUÑEZ (JA): Enfermedades del aparato

genital femenino, 13ª ed, pag.196. Científico-medica , Barcelona (1986).

BOTELLA LLUSIA J. y CLAVERO NUÑEZ JA : Fisiología femenina, 13ªed, pag.176. Científico-Médica, Barcelona (1982).

BURGER HG.: "Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition-an analysis of FSH, oestradiol and inhibin". Eur J Endocrinol. 1994 Jan. 130(1). P 38-42.

BURNELL (JM), BAYLINK (DJ), CHESTNUT (CA) y TEUBNER (EJ):"The role of skeleton calcium deficiency in postmenopausal osteoporosis". Calcif Tissue Int 38, 187-192 (1986).

BUZZONI R.: "Combination goserelin and tamoxifen therapy in premenopausal advanced breast cancer: a multicentre study by the ITMO group. Italian Trials in Medical Oncology". Br. J. Cancer. 1995 May. 71(5). P 1111-4.

CALAF J; RODRIGUEZ ESPINOSA J.: "Exploración bioquímica del eje hipotálamo- hipófiso-ovárico". Bioquímica Clínica. 1994 p 453-480.

CAMPOS H; SACKS FM.: "Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women". Metabolism. 1993 Sep.42(9).

P 1153-8.

CARONE D; MIGLIONICO F.: "Analytic study of the reliability of an integrated mineralometric and biochemical system in the dynamic evaluation of the bone mineral content after menopause". *Minerva Gynecol.* 1994 Apr 46(4). P 161-5.

CASEZ JP. "Postmenopausal osteoporosis : how to detect women-at-risk?". *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1991 Apr 16. 80 (16). p 428-30.

CASSIDY A.: "Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women". *Am. J. Clin. Nutr.* 1994 Sep. 60(3). P 333-40.

CAULEY JA. GOTAI JP. KULLER LH. POWELL JG. Reliability and interrelations among serum sex hormones in postmenopausal women. *AM J Epidemiol.* 1991. Jan 133(1). P 50-7.

CLAVERO NUÑEZ J. : "Enfermedades del aparato genital femenino". 13° Ed. Científico-medica, Barcelona. 1986. Pag 196.

CONNOR (JL), GUSTAVSON (JR), ARTAUD-WILD (JM) y cols.: "The cholesterol saturated fat (CSI) index as an indicator of the hypercholesterolemic and atherogenic potencial of food". *Lancet* 1, 1229-1232 (1986).

CORSON SL.: "A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings". *Int J fertil.* 1993. Mar-Apr 38 (2). P79-91.

CRAMER DW.: "Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994 Oct. 79(4). P 1105-9.

CROSIGNANI PG.: "Sustained prolactin release associated with precocious ovarian failure". *Gynecol. Obstet. Invest.* 1995. 39(1). P 63-4.

CROWLEY PG; FILICORI M.: "GnRH Secretions across the normal menstrual cycle". *The episodic secretion of hormones.* 1987. P 219-31.

CHAVASSIEUX P.: "Mechanisms of bone loss in osteoporoses". *Rev. Prat.* 1995 May 1. 45(9). P 1083-8.

DANDLIKER W.B.: "Investigation of hormone-receptor interactions by means of fluorescence labeling". *Can. Res.* 38. 1978. P 4212-24.

DAUGHADAY WH.: "The adenohipofysis". *Textbook of endocrinology.* 1985. P 80-3.

DE GEYTER C.: "Therapy of esterility in the premenopause". Ther umsch. 1994 Nov. 51(11). P 773-7.

DRINKWATER (BL), NILSON (K), OTT (S) y CHESTNUT (CH): "Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes". JAMA 256, 380-383 (1986).

FALCH (JA), OTTERBRO (H) y HAUG (E): "Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxy-vitamin D, 1,25-hydroxy-vitamin D or vitamin D binding protein". J Clin Endocrinol Metab 64, 836-841 (1987).

FLEDELIUS C.; RIIS BJ.: "The diagnostic validity of urinary free pyridinolines to identify women at risk of osteoporosis". Calcif Tissue Int. 1994 May 54(5). P 381-4.

FRUCHART J. Ann. Biol. clin. 44,116. 1986.

GAMBACIANI (M), MELIS (GB), PAOLETTI (AM) y cols: "Pulsatile LH release in postmenopausal women: Effect of chronic bromocriptine administration". J Clin Endocrinol Metab 65, 465-468 (1987).

GAMBACCIANI M.: "Hormone replacement therapy in perimenopausal women

with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism". *Maturitas*. 1994 Aug. 19(2). P 125-31.

GIGLIO T; IMRO MA.: "Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function". *Life Sci*. 1994. 54(18). P 1305-12.

GOMEZ GERIQUE (J.A.), PALET (A) y PANADERO (M.T.): "Utilidad de la Apolipoproteína A1 como indicador de los valores de colesterol de HDL". Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Boehringer Mannheim (Barcelona).

GONZALEZ SASTRE F; AUDI L.: "Regulación y función del eje endocrino hipotálamo-hipófiso-testicular". *Bioquímica Clínica*. 1994. P 483-505.

HANSEN MA.: "Assessment of age and risk factor on bone density and bone turnover in healthy premenopausal women". *Osteoporos. Int*. 1994 May 4(3). P 123-8.

HEARBO J. HASSAGER C. SCHLEMMER A. CHRISTIANSEN C. D. "Influence of smoking, body fat distribution, and alcohol consumption on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in early postmenopausal women". *Atherosclerosis*. 1990 Oct. 84(2-3). P 239-44.

HEE J; MACNAUGHTON J.: "Perimenopausal patterns of gonadotrophins,

immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone". *Maturitas* 1993 Dec. 18(1). P 9-20.

HERBERT K. Trastornos del metabolismo. *Quimica Clinica*. 1988 p 646-699.

HILLIER SG.: "Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis". *Hum Reprod*. 1994 Feb. 9(2). P 199-91.

HOFF R.: "Hormonas adrenales". *Quimica Clinica*. 1988. P 966-984.

HUERTA R.: "Symptoms at perimenopausal period: its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function, and FSH levels". *Psychoneuroendocrinology*. 1995. 20(2). P 135-48.

HUI SD. SLEMENDA CW. JOHNSTON CC. JR. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1990 Oct. 1(1) P 30-4.

HUNTER M. " The South-East England longitudinal study of the climateric and post-menopause" [See coments]. *Maturitas*. 1992 jan. 14 (2). p 117 -26.

JANNIE W. Intermediarios metabolicos e ionicos inorganicos. *Diagnostico y tratamiento clinico por el laboratorio*, 8ª ed. P 182. 1988.

JENSEN (J), RIIS (BJ), HUMMER (L) y CHRISTIANSEN (C): "The effect of age and body composition on circulating serum estrogens and androstenedione after the menopause". Br J Obstet Gynecol 92, 260-265 (1985).

KALMAR H. BRANDSTATTER. N. RESINBER E. "Psychological disorders of menopause: on the topic of multifactorial origin". Wien med wochenschr, 1992. 142 (5-6) P 104-7.

KATTERMANN R.: Clin Chem. Clin Biochem. 22. 1984. P 245.

KIRCHENGAST S.: "Interaction between sex hormone levels and body dimensions in postmenopausal women". Hum Biol. 1994 Jun. 66(3). P 481-94.

KORANYI L.: "Effect of menopause on carbohydrate metabolism". Orv. Hetil. 1995 Feb. 19. 136(8 Suppl. 1) P 457-9.

KUHL H.: "Cardiovascular effects and estrogen/gestagen substitution therapy". Ther Umsch. 1994 Nov. 51(11). P 748-54.

LAMBALK CB. SCHOEMAKER J. VAN REES GP. DE KONING J. VAN DIETEN HA. Exogenous versus endogenous pulses of luteinizing hormone-releasing hormone and secretory patterns of gonadotropins. Fertil steril. 1991 Sep. 56(3). P 446-52.

LAURITZEN (CHR): The female Climateric Syndrome : Significance, Problems and Treatment . Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl) 53 , 47-61 (1976).

LA VECCHIA C. Y COLS. Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. Eur j Cancer. 1991. 27 (4). P 487-90.

LEINO A.; JARVISALO J.: "Ovarian hormone status, life-style factors, and markers of bone metabolism in women aged 50 years". Calcif Tissue Int. 1994 Apr 54(4). P 262-7.

LINDQUIST (O) Y BENGTSSON (C) Menopausal age in relation to smoking. Acta Med Scand 205, 73-77 (1979).

LINDSAY (R), HART (DM) y CLARK (DM): "The minimum effective dose of estrogen for prevention of the menopausal bone-loss". Obstet Gynecol 63, 759-763 (1984).

LINDSAY (R): "The menopause, sex steroids and osteoporosis". Clin Obstet Gynecol 30, 847-859 (1987).

MACDONALD AG; MURPHY EA.: "Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study". Ann Rheum Dis. 1994 Jan

53(1). P 54-7.

MATTSSON LA; SAMSIOE G.: "Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women". Br. J. Obstet. Gynaecol. 1993 May. 100(5). P 450-3.

MAUGARS Y; PROST A.: "Osteoporosis in anorexia nervosa". Presse Med. 1994. Feb 5.23. P 156-8.

MCDERMOTT MT; PERLOF JJ.: "Effects off mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy". J Bone miner Res. 1994 Apr 9(4). P 509-14.

McKINLAY SM. "The normal menopause transition" [See coments]. Maturitas. 1992 Jan. 14 (2). P 103-15.

METKA M.: "The role of prolactin in the menopause". Maturitas. 1994 Dec. 20(2-3). P 151-4.

MICHELI A. MUTI P. PISANI P. SECRETO G. RECHIONE C. TOTIS A. FISSI R. CAVALLERIA. PANICO S. BERRIN F. Repeated serum and urinary androgenmeasurements in premenopausal and postmenopausal women. Clin Epidemiol.

1991. 44(10). P 1055-61.

MORGENTHALER J. *Transfusiones* 27, 369-370 1987.

MULDOON SB; CAULEY JA.: "Lifestyle and sociodemographic factors as determinants of blood lead levels in elderly women". *Am J Epidemiol*. 1994 Mar 15. 139(6). P 599-608.

NABULSI AA; FOLSOM AR.: "Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women". *N Engl J Med*. 1993 Apr 15. 328(15). P 1069-75.

NACHTIGALL (LE): "Cardiovascular disease and hypertension older men". *Obstet Gynecol Clin North Am* 14, 89-105 (1987).

NIKOLIC D. BRANKOVIC M. POLIC DJ. SPUZIC. The importance of hormone receptor determination in breast malignancies. *Skp akad nauka (med)*. 1991. (41). P121-30.

NILSSON JE; LANKE J.: "Reference intervals and decision limits for plasma lipids and lipoproteins: a practical evaluation of current recommendations". *Scand J clin Lab Invest*. 1994 Apr. 54(2). P 137-46.

NOTELOVITZ (M), GUDAT (JL), WARE (MD) y DOUGHERTY (MC): "Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy". Br J Obstet Gynaecol 90, 171-177 (1983).

ORDOÑEZ J.: "Evaluación bioquímica del metabolismo mineral y de sus alteraciones". Bioquímica clínica. 1994. P 277-286.

ORTIZ QUINTANA L.: "Vivir con menopausia". Meditor. 1991. P 30-31.

OYA (M de): "Teoría lipídica de la aterosclerosis". Rev Clín Esp 182, 39-43 (1988).

PARAZZINI F. LA VECCHIA C. NEGRI E. BOCCIOLONE L. FEDELE L. FRANCESCHI S. "Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer: an Italian case-control study". Eur J Cancer. 1991. 27 (5). P 594-8.

PARK CYC.: "Postmenopausal osteoporosis". En Buchsbaum (HJ), (dir.): "The menopause", pags. 35-55. 1983.

PEREZ PIQUERAS J.L.: "Vivir con menopausia". Meditor. 1991. P 65-67.

PEREZ-LOPEZ FR; CAMPO LOPEZ C.: "Oestrogen and progesterone receptors

in the human vagina during the menstrual cycle, pregnancy and postmenopause".
Maturitas 1993 Mar 16(2). P 139-44.

PERRONE G.: "Lumbar and femoral bone density in perimenopausal women with irregular cycles". Int. J. Fertil Menopausal Stud. 1995 May-Jun. 40(3). P 120-5.

PIERCE JG; PARSONS TF.: "Glycoprotein hormones: structure and function".
Annu Rev Biochem. 1981. P 465-495.

POUILLES JM; TREMOILLERES F.: "Effect of early menopause by ovariectomy on bone loss". Presse Med. 1994 Apr 9.23(14). P653-6.

PUGEAT M.: "Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk". J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1995 Jun. 53(1-6). P 567-72.

RANNEVIK G.: "A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density". Maturitas. 1995 Feb. 21(2). P 103-13.

RAVN SH; ROSEMBERG.: "Postmenopausal hormone replacement therapy-clinical implications". Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994. 53(2). P 81-93.

REGINALD T.: "Enfermedad osea". Quimica Clinica. 1988. P 511-32.

REICHER-ROSSLER A; HAFNER H.: "Do estrogens have an antipsychotic action?". Fortschr Neurol Psychiatr. 1994 Jan 62(1). P 22-8.

RICHTLINIEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER, Deutsches Ärzteblatt 85, B519-B532 (1988).

ROSS GT. Disorders of the Ovary and Female Reproductive Tract. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders C., 1985,206-5b.

RYMER J; FOGELMAN I; CHAPMAN MG.: " The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment". Obstet Gynaecol. 1994. Jan 101 (1). P 53-6.

SCHAEFER EJ; LAMON-FAVA S.: "Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study". J Lipid Res. 1994 May. 35(5). P 779-92.

SCHLEGEL W.: "Estrogen substitution: effects on lipid, eicosanoid and collagen metabolism in menopause". Zentralbl Gynakol. 1994. 116(3). P179-84.

SIEDEL J.: Clin Chem 29. 1983. P 1075.

SISMONDI P. GIAI M. DEFABIANI E. CORTESE P. Instituto di Ginecologia e Ostetricia, Cattedra A, Università di Torino. LHRH-analogues: clinical results in ovarian and breast cancer. Minerva Ginecol. 1990 Jun. 42 (6). P 227-37.

SMITH P; HEIMER G.: "Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy". Maturitas. 1993 Mar 16(2). P 145-54.

STEVENSON J.C. Osteoporosis y enfermedad cardiovascular en mujeres: ¿senderos convergentes? The Lancet 1990; 336: 1121-1122.

STOCK (JL), CODERRE (JA) y MALLETT (LE): "Effects of short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women". J Clin Endocrinol Metab 61, 595-600 (1985).

STUDD (JWW) y WHITEHEAD (M): "The Menopause". Study Group European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 8, 77-88 (1987).

SZAMEL I; BUDAI B.: "Endocrine effect of a new anti-estrogen compound

(EGIS-5650, panomifene) in healthy volunteers: phase I/a vizsgalat". Orv Hetil. 1994 May 15; 135 (20). P 1077-81.

TAN HEV S. GORCHEV G. { A clinico - morphological study of uterine hemorrhages after the age of 40 }. Akush Ginekol. 1990 29 (1) . p 48-52.

TANQUILLI AL; LUCINO E.: "Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women". Gynecol Endocrinol. 1994 Mar. 8(1). P 55-8.

TAYLOR PA; WARD A.: "Women, high-density lipoprotein cholesterol, and exercise". Arch Intern Med. 1993. May 24; 153(10). P 1178-84.

TERAN AZ; GREENBLATT RB. y CHADHA IS.: "Changes in lipoproteins with various sex steroids". Obstet Gynecol Clin North Am 14,107-119. (1987).

THOMAS EJ.: "The effects of ICI 182, 780, a pure anti-oestrogen, on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on endometrial proliferation in pre-menopausal women". Hum. Reprod. 1994 Nov. 9(11). P 1991-6.

TODD, SANFORD Y DAVIDSHON, Diagnostico y tratamiento clinicos por el laboratorio, tomo I (8ª ed.). pag 240-241 1988.

TRELOAR (AE), BOYNTON (RE), BEHN (BG) Y BROWN (BN): "Variation in the human menstrual cycle trough reproductive life". Int J Fertil 12, 77.84 (1967).

TURPIN G.: "Substitutive hormonal treatment of menopause. Effects on lipoprotein metabolism". Presse Med. 1995 May 27. 24(19). P905-9.

UTIAN (WH):What we have learned about the Climacteric.Am J Obstet Gynecol 156,1355-1356(1987).

UTIAN W.H.: "The fate of untreated menopause". Obstet Gynecol Clin North Am 14, 1-11. (1987).

UTIAN.(WH): Overview on Menopause.Am J Obstet Gynecol 156,1280-1283(1987)

VELHUIS (JD), EVANS (VF), ROGOL (AD) y cols.: "Pituitary self-priming action of GnRH". J Clin Invest 77, 1849-1856 (1986).

VOET RL.: "End organ response to estrogen deprivation". The Menopause, 1983. 5-22.

VOLPE A; SILFERI M.: "Contraception in older woman". *Contraception*. 1993. Mar 47 (3). P 239-39.

VON HOLST T. "Endocrinology of the peri-and post-menopausal period". *Zentralbl Gynakol*. 1991. 113 (5). P 237-44.

VON HOLST T.: "Endocrinological changes in pre- and postmenopause". *Ther Umsch*. 1994 Nov. 51(11). P 722-8.

WAHLEFELD, A.W. en H.U. Bergmeyer: *Methoden der enzymatischen Analyse*, 3a edición, tomo II, Verlag Chemie, Weinheim, 1974, pág.1878.

WEAVER CM.: "Age related calcium requirements due to changes in absorption and utilization" *J. Nutr*. 1994 aug. 124. P 1418S-24S.

WIDE L; NAESSEN T.: "17 Beta-oestradiol counteracts the formation of the more acidic isoforms of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone after menopause". *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jun 40(6). P 793-9.

WU ZY. WU XK. ZHANG YW. "Relationship of menopausal status and sex hormones to serum lipids and blood pressure". *Int J Epidemiol*. 1990 Jun. 19 (2). p 297-302.

YANAGIBIRI R; KAWAKUBO K.: "Effects of 12wk-exercise walking on serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in middle aged women-does menopause status influence training effects". *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 1993 Jun 40(6). P 459-67.

YASUI T.: "Assessment of serum estrogen levels by RIA with HPLC during hormone replacement therapy". *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1995 Jul. 47(7). P 655-61.

ZHELEZNOV BI. STRIZHAKOV AN. TALINA IS. "Clinico-morphological characteristics of internal endometriosis of the uterine body after menopause". *Aukush Ginekol (Mosk)*. 1990 Jun. (6). P 37-42.

ZIEGLER R.: "Pathophysiology of osteoporosis: unresolved problems and neinsights" *J. Nutr.* 1995 Jul. 125(7 Suppl.). P2033S-2037S.