

INVESTIGACION ORIGINAL

Asociación entre menopausia prematura, enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en mujeres coreanas

Gyu Bae Lee, MD, MS; Ga Eun Nam, MD, PhD; Wonsock Kim, MD; Byoungduck Han, MD; Kyung Hwan Cho, MD, PhD; Seon Mee Kim, MD, PhD; Youn Seon Choi, MD, PhD; Do Hoon Kim, MD, PhD; Parque Yong-Gyu, Doctor; Jin-Hyung Jung, PhD; Kyungdo Han, PhD*; Yang-Hyun Kim, MD, PhD*

FONDO: La mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las poblaciones asiáticas es considerable. La menopausia es un factor que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero no está claro si la menopausia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y mortalidad en las mujeres asiáticas.

MÉTODOS Y RESULTADOS: Se analizó un total de 1.159.405 mujeres posmenopáusicas que habían participado en los exámenes de salud del Servicio Nacional de Seguro de Salud de Corea en 2009 y se tomaron sus antecedentes reproductivos. Un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox evaluó los índices de riesgo (HR) de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas, según la historia de menopausia prematura y la edad en el momento de la menopausia. Después de un seguimiento promedio de 10 años, hubo 31.606, 45.052 y 77.680 casos nuevos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas, respectivamente. Las mujeres con menopausia prematura exhibieron mayores riesgos de IM (HR, 1,40 [IC 95%, 1,31–1,50]), accidente cerebrovascular isquémico (HR, 1,24 [IC 95%, 1,17–1,31]) y mortalidad por todas las causas (HR, 1,19 [IC 95 %, 1,14–1,24]) en comparación con mujeres con menopausia de ≥ 50 años. El riesgo más alto fue evidente con la menopausia entre las edades de 30 y 34 años (HR para IM, 1,52 [IC 95%, 1,30–1,78]; HR para accidente cerebrovascular isquémico, 1,29 [IC 95%, 1,12–1,48]; HR para todos mortalidad por causas diversas, 1,33 [IC 95 %, 1,20–1,47]) en comparación con mujeres con menopausia de ≥ 50 años.

CONCLUSIONES: Una edad más temprana en la menopausia se asoció con mayores riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas. Las directrices futuras y las herramientas de evaluación de riesgos deberían considerar la menopausia como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en las mujeres coreanas.

Palabras clave: mortalidad por cualquier causa ■ enfermedad cardiovascular ■ menopausia precoz ■ coreano ■ menopausia prematura

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad a nivel mundial.¹ Entre todas las muertes mundiales atribuidas a enfermedades cardiovasculares en 2019, Asia representó casi el 60%.² Desde que hace 20 años se introdujo la hipótesis sobre la relación entre la menopausia y el riesgo de ECV,³ se han acumulado estudios para resaltar la importancia de la transición a la menopausia como

el período en el que se acelera el riesgo de ECV.⁴ La menopausia se define como el cese del ciclo menstrual durante > 12 meses desde la última menstruación. Cuando la menstruación cesa antes de los 40 años, se define como menopausia prematura,⁵ y cuando la interrupción menstrual se produce entre los 40 y 44 años, se denomina menopausia precoz.⁶ Hoy en día, las mujeres de

Correspondencia a: Yang-Hyun Kim, MD, PhD, Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina de la Universidad de Corea, 222, Korea-daero, Seongbuk-gu, Seúl 02841, Corea. Correo electrónico: 9754031@korea.ac.kr y Kyungdo Han, PhD, Departamento de Estadística y Ciencias Actuariales, Universidad Soongsil, 369 Sangdo-ro, Dongjak-gu, Seúl 06978, Corea. Correo electrónico: hkd@ssu.ac.kr

* Dres. K. Han y Y.-H. Kim contribuyó igualmente.

Este artículo fue enviado a José R. Romero, MD, editor asociado, para su revisión por árbitros expertos, decisión editorial y disposición final. El material complementario está disponible en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.123.030117> Para fuentes de financiamiento y divulgaciones, consulte la página 14.

© 2023 Los Autores. Publicado en nombre de la American Heart Association, Inc., por Wiley. Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos del [Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas](#) Licencia, que permite el uso y distribución en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente la obra original, el uso no sea comercial y no se realicen modificaciones o adaptaciones.

jaha está disponible en: www.ahajournals.org/journal/jaha

PERSPECTIVA CLÍNICA

¿Qué es nuevo?

- Tanto la menopausia prematura como la temprana se asociaron con riesgos significativamente mayores de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres que experimentan menopausia normal.
- Cuanto antes se producía la menopausia, mayores eran los riesgos de enfermedad cardiovascular y mortalidad, que aumentaban en un patrón dosis-respuesta inverso.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- La edad más temprana en la menopausia es un predictor de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en mujeres coreanas sanas.
- La menopausia debe considerarse como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en futuras evaluaciones de riesgos y en las principales directrices.

Abreviatura y acrónimo no estándar

NHIS Servicio Nacional de Seguro de Salud

Tanto los países occidentales como los orientales experimentan la menopausia a una edad promedio de 51 a 52 años.^{7,8} pero la prevalencia de la menopausia prematura difiere según la raza o el origen étnico.⁹ Las mujeres coreanas experimentan una mayor prevalencia de menopausia prematura y temprana que las mujeres norteamericanas.^{8,10,11} Teniendo en cuenta la gran población asiática y la alta carga de enfermedades cardiovasculares en esta población, es importante estudiar los riesgos para la salud pública asociados con una edad más temprana en la menopausia con respecto a la raza.

Muchos estudios estadounidenses y europeos han enfatizado las asociaciones entre la menopausia prematura y mayores riesgos de muerte prematura, enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Un estudio multinacional de Zhu et al (N=301438; datos agrupados de 15 estudios observacionales) demostró que la menopausia prematura y temprana aumentaba el riesgo de ECV no mortal antes de los 60 años en factores de 1,88 y 1,4, respectivamente.¹²

El estudio del Biobanco del Reino Unido de Honigberg et al (N=144260; seguimiento de 7 años) sugirió que la menopausia prematura natural o quirúrgica se asoció significativamente con un riesgo 1,36 y 1,87 veces mayor de ECV, respectivamente.¹³ Además, un estudio de cohorte de población estadounidense de Malek et al (N = 30239; seguimiento de 7,1 años) informó que la menopausia prematura o temprana aumentaba el riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres que alguna vez se habían sometido a terapia de reemplazo hormonal (TRH) por un factor de 1,31.¹⁴ Un estudio de cohorte de casos paneuropeo de

Dam et al (N=15402; seguimiento de 11 años) analizaron prospectivamente cómo una edad más temprana en la menopausia en mujeres europeas aumentaba el riesgo de enfermedad coronaria más alta.¹⁵ Sin embargo, la menopausia no se considera un factor de riesgo independiente de ECV primaria en las principales directrices ni en los cálculos de evaluación de riesgos.

Las Directrices de Prevención Primaria de Enfermedades Cardiovasculares de 2019 definieron la menopausia prematura como un factor que aumenta el riesgo para las personas en las categorías de riesgo de ECV límite (5% a <7,5%) e intermedia ($\geq 7,5\%$ a <20%).^{dieciséis} Además, la reciente declaración de la Asociación Estadounidense del Corazón ha destacado el papel de la menopausia como factor de riesgo independiente de ECV.⁴ Sin embargo, se necesitan datos más sólidos para impactar las decisiones clínicas sobre cuándo iniciar estatinas y otros tratamientos preventivos de ECV en mujeres con una edad más temprana en la menopausia, especialmente en poblaciones asiáticas. Además, los médicos suelen utilizar ecuaciones de cohortes agrupadas para evaluar el riesgo de ECV aterosclerótica de los pacientes, pero las ecuaciones actuales derivaron los datos de individuos blancos y negros que viven en comunidades en los Estados Unidos.¹⁷ Por lo tanto, los datos de cohortes recientes sobre los factores de riesgo de ECV en poblaciones asiáticas fueron limitados.

Las poblaciones asiáticas en general tienen un menor riesgo de ECV que otros grupos raciales, y los coreanos tienen una tasa de mortalidad por ECV relativamente baja entre los subgrupos asiáticos.² Las mujeres coreanas serían una muestra de referencia ideal para estudiar la relación entre una edad más temprana en la menopausia y el riesgo de ECV y mortalidad entre las poblaciones asiáticas. Por lo tanto, nuestro objetivo es estudiar la asociación entre la edad de la menopausia con los riesgos de ECV y la mortalidad por todas las causas en mujeres coreanas posmenopáusicas que viven en la comunidad y evaluar la menopausia como un factor de riesgo independiente de ECV primaria.

MÉTODOS

Datos

Este presente estudio utilizó la base de datos del Sistema Nacional de Seguro de Salud (NHIS) como fuente principal. Los investigadores con una propuesta de investigación y una carta de aprobación de la Junta de Revisión Institucional pueden solicitar los datos en (<http://nhiss.nhis.or.kr>). A solicitud razonable, algunos de los datos estarán disponibles de los autores con el permiso del comité NHIS. El NHIS de la Corporación Nacional de Seguros de Salud de Corea del Sur recopila información médica de aproximadamente 50 millones de ciudadanos, y la Corporación Nacional de Seguros de Salud es la única aseguradora del gobierno de Corea del Sur. La base de datos NHIS contiene información demográfica y médica de los ciudadanos desde el nacimiento hasta la muerte, como residencia, edad, sexo, información de uso/transacción médica, datos de reclamos y deducciones, cobertura de pago de las aseguradoras, *Clasificación Internacional*

de *Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10)*, códigos, tratamientos y datos de exámenes de salud. La base de datos del NHIS contiene aproximadamente el 97,0% de las reclamaciones de seguro médico del pueblo coreano. La base de datos ha sido descrita detalladamente en estudios previos.^{18,19} El NHIS recomienda que todos los coreanos asegurados mayores de 40 años participen en el chequeo médico cada 2 años. Por otro lado, el chequeo anual se recomienda para los empleados suscriptores mayores de 20 años. El chequeo de salud del NHIS incluye mediciones antropométricas; controles de agudeza visual y auditiva; Pruebas de laboratorio; e historia familiar, médica, quirúrgica y social. Además, el NHIS gestiona la cualificación y formación de examinadores y hospitales. Luego, los hospitales podrán participar en los controles médicos después de recibir la certificación del NHIS.

El Programa Nacional de Detección de Cáncer es parte del programa de detección de salud del NHIS. Dentro del cuestionario del Programa Nacional de Detección del Cáncer, había una sección separada dedicada únicamente a las mujeres que hacían una pregunta específica sobre el estado actual de la menstruación. Se ofrecen tres opciones de respuesta: "Todavía tengo períodos regulares", "Me sometieron a una histerectomía" o "Estoy en la menopausia". Si respondía "Estoy en la menopausia", entonces había una pregunta adicional que pedía informar la edad de la menopausia. La encuesta también preguntó sobre la edad de la menarquia y, si la hubo, la duración de la TRH (0, <2, 2-5 y ≥5 años).

Participación del paciente y del público

El estudio actual utilizó los datos de la base de datos NHIS, especialmente de las mujeres que habían participado en los exámenes de salud en 2009. Se eligió el año 2009 porque fue entonces cuando se introdujeron elementos de examen más completos en los programas de exámenes de salud, que incluyen el personal, antecedentes relacionados con el tabaquismo, el alcohol y la actividad física, la circunferencia de la cintura y el panel de lípidos.²⁰ No se inscribieron participantes adicionales para el estudio. Esta es una investigación retrospectiva que utilizó los datos del NHIS y durante los análisis se cumplieron estrictamente las normas operativas del NHIS. De acuerdo con las pautas de investigación y la ética de la Junta de Revisión Institucional y el NHIS, no fue necesario ningún consentimiento individual para el estudio. Se siguieron las directrices para la presentación de informes sobre el Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología.²¹

Participantes del estudio

De los participantes que se habían sometido a exámenes de salud en 2009, los que eran mujeres y personas mayores. Inicialmente se agruparon > 30 años de la base de datos NHIS (n=3 291 974). Las mujeres que no respondieron la pregunta relacionada con la edad de la menarquia o respondieron "nunca experimentaron la menarquia" (n = 107 394), aquellas con antecedentes de histerectomía (n = 205 537) y aquellas con

Se excluyeron la menarquia antes de los 5 o después de los 30 años, además de aquellas que habían experimentado la menopausia antes de los 30 o después de los 60 años (n=177563). Los participantes con datos faltantes en el cuestionario de detección de salud general (123 629), aquellos con datos faltantes en las preguntas del Programa Nacional de Detección del Cáncer (216 808), las mujeres que no han experimentado la menopausia en el chequeo (n = 1 164 430) y aquellas con antecedentes de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico antes del chequeo médico (n=137208) también fueron excluidos del análisis. Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 1159405 mujeres posmenopáusicas (mujeres con menopausia prematura=19999; y sin menopausia prematura=1 139 406) (Figura 1 y tabla 1). Las mujeres fueron seguidas hasta el 31 de diciembre de 2019. Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Hospital Anam de la Universidad de Corea (n.º 2020AN0112) y se otorgó permiso para utilizar los datos de los controles médicos del NHIS. Para los análisis se utilizaron datos no identificados y anonimizados y se renunció al consentimiento informado.

Medidas antropométricas

Examinadores capacitados midieron mediciones antropométricas, como peso (kg), altura (cm), circunferencia de la cintura (cm), presión arterial sistólica (mmHg) y presión arterial diastólica (mmHg). El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso por el cuadrado de la altura y se categorizó según la definición de obesidad como índice de masa corporal ≥25 kg/m.², según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para poblaciones asiáticas.²² La obesidad abdominal en mujeres se definió como circunferencia de cintura ≥85 cm.

Mediciones bioquímicas

El chequeo de salud del NHIS incluye pruebas de laboratorio, como glucosa en sangre en ayunas (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (mg/dL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (mg/dL), aspartato aminotransferasa (UI/L), alanina aminotransferasa (UI/L), γ-glutamil transferasa (UI/L), niveles de creatinina sérica (mg/dL) y análisis de orina. La Asociación Coreana de Control de Calidad de Laboratorios garantiza la calidad de las pruebas de laboratorio y los hospitales que realizan los controles de salud están certificados por el NHIS.

Definiciones de menopausia prematura y menopausia temprana

Sobre la base de la edad de la menopausia autoinformada en el cuestionario, la menopausia prematura se definió como haber experimentado la menopausia antes de los 40 años, y la menopausia precoz se definió como haber experimentado la menopausia entre las edades de 40 años.

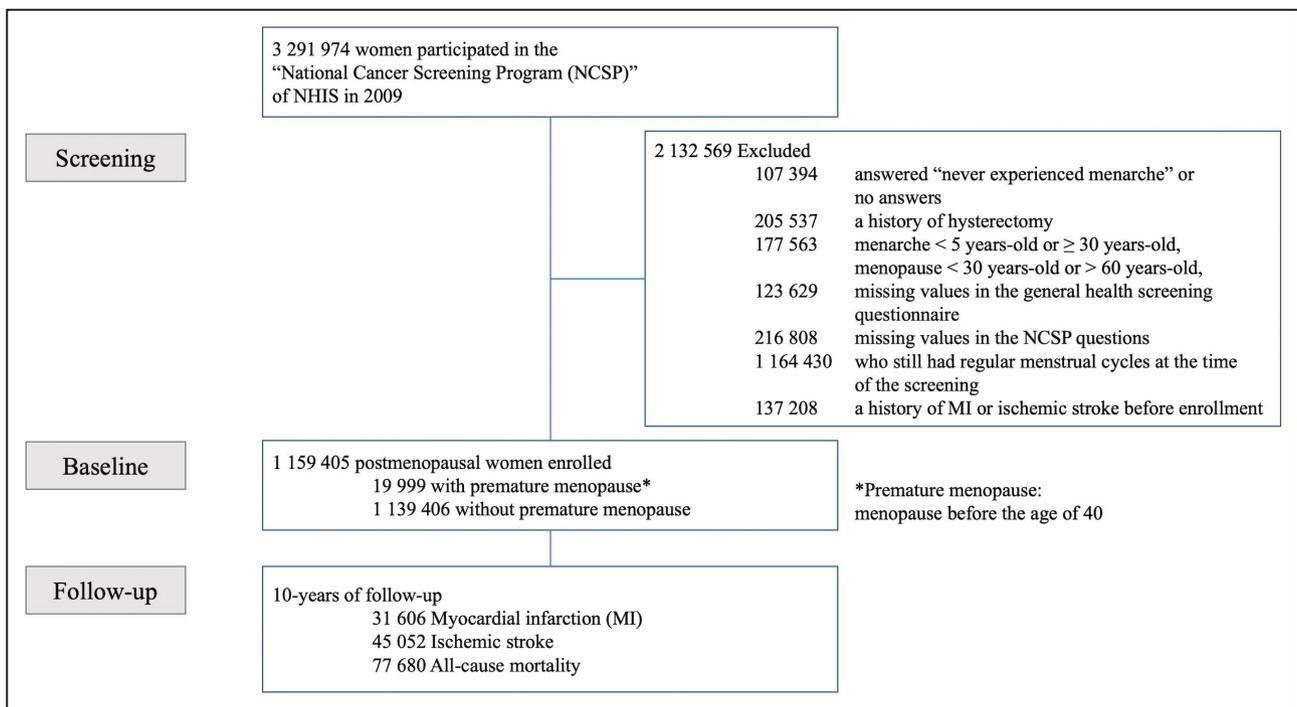


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la población de estudio.

IM indica infarto de miocardio; NCSP, Programa Nacional de Detección del Cáncer; y NHIS, Servicio Nacional de Seguro Médico.

40 y 44 años, de acuerdo con la Guía de Prevención Primaria de Enfermedades Cardiovasculares de 2019.^{dieciséis} [Tabla 2](#) proporciona una visión general de la historia reproductiva de la población de estudio.

Puntos finales primarios y definiciones

Los criterios de valoración principales fueron el infarto de miocardio recién diagnosticado, el accidente cerebrovascular isquémico o la mortalidad por todas las causas. MI se definió como el registro de *CIE-10* códigos I21 o I22 durante la hospitalización o que estos códigos hayan sido registrados al menos 2 veces. El ictus isquémico se definió como el registro de *CIE-10* códigos I63 o I64 durante la hospitalización con reclamaciones por imágenes de resonancia magnética cerebral o tomografía computarizada del cerebro. La mortalidad por todas las causas se contó entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2019 para cada participante de la base de datos NHIS. En mujeres con antecedentes de menopausia prematura, la duración promedio del seguimiento fue de $9,9 \pm 1,86$ años para el IM, $9,82 \pm 2$ años para el accidente cerebrovascular isquémico y $10,06 \pm 1,61$ años para la mortalidad por todas las causas.

Definiciones de enfermedades crónicas

La diabetes tipo 2 se definió como un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL o al menos 1 reclamo por año por la prescripción de medicamentos hipoglucemiantes bajo *CIE-10* códigos E11 a E14. La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o al menos 1 reclamo por año por prescripción de medicamentos antihipertensivos bajo *CIE-10*

códigos I10 a I13 e I15. La dislipidemia se definió por colesterol total ≥ 240 mg/dL o al menos 1 reclamo por año por la prescripción de agentes antidislipemiantes bajo *CIE-10* código E78. La enfermedad renal crónica se definió como una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min por $1,73$ m².

Comportamiento general de salud y variables económicas

Los participantes fueron categorizados como no fumadores, exfumadores y fumadores actuales. Se definió fumar alguna vez como exfumador o fumador actual. El consumo de alcohol se clasificó en ninguno, leve (consumo de alcohol < 30 g/día en hombres y < 20 g/día en mujeres) y excesivo (consumo de alcohol ≥ 30 g/día en hombres y ≥ 20 g/día en mujeres). El ejercicio regular se definió como ejercicio moderado ≥ 5 días o ejercicio vigoroso ≥ 3 días por semana. El nivel de ingreso se dividió por cuartil de la siguiente manera: cuartil 1 (el más bajo), cuartil 2, cuartil 3 y cuartil 4 (el más alto). El cuartil 1 se definió como recibir asistencia médica e ingresos en el percentil 25 bajo.

Análisis estadístico

Las características generales de los participantes fueron analizadas por t prueba para variables continuas y χ^2 prueba para variables categóricas y se expresan como medias \pm DE para variables continuas y porcentajes para variables categóricas entre participantes con y sin menopausia prematura. El peligro

Tabla 1. Características generales de los participantes del estudio.

Característica	menopausia prematura			
	No	Sí	PAGvalor	ASMD
No.	1139406	19 999		
Edad, años	61,15±8,25	63,08±10,48	<0,01	0,20
30-39	0 (0)	114 (0,57)	<0,01	0,11
40-49	40933 (3,59)	2379 (11,9)		0,31
50-59	485430 (42,6)	4006 (20,03)		0,50
60-69	405102 (35,55)	7099 (35,5)		0,00
70-79	182814 (16,04)	5704 (28,52)		0,30
≥80	25127 (2,21)	697 (3,49)		0,08
Altura (cm)	153,62±5,69	152,39±6	<0,01	0,21
Peso, kilogramos	57±8,24	56,27±8,96	<0,01	0,08
IMC, kg/m ²	24,13±3,13	24,19±3,39	0,01	0,02
Obesidad, si	416280 (36,53)	7681 (38,41)	<0,01	0,04
Circunferencia de cintura, cm	79,83±8,24	80,65±8,77	<0,01	0,10
Obesidad abdominal, sí	308102 (27,04)	6346 (31,73)	<0,01	0,10
Glicemia en ayunas, mg/dL	99,28±23,69	100,25±25,86	<0,01	0,04
PAS, mmHg	125,34±16,11	126,35±16,81	<0,01	0,06
PAD, mmHg	76,82±10,15	77,34±10,34	<0,01	0,05
Colesterol total, mg/dL	208,49±38,54	206,74±39,18	<0,01	0,05
C-HDL, mg/dL	57,73±33,2	56,55±32,01	<0,01	0,04
C-LDL, mg/dL	126,05±38,16	123,75±37,55	<0,01	0,06
Triglicéridos, mg/dL	132,3±78,37	139,6±82,44	<0,01	0,09
Creatinina, mg/dL	0,87±0,85	0,88±0,81	0,62	0,00
TFGe	82,4±28,12	81,82±27,53	<0,01	0,02
ERC, si	125499 (11,01)	2815 (14,08)	<0,01	0,09
Fumar, si			<0,01	
Ninguno	1097620 (96,33)	18846 (94,23)		0,10
exfumador	11708 (1,03)	296 (1,48)		0,04
Actual fumador	30078 (2,64)	857 (4,29)		0,09
Alguna vez has fumado, sí	41786 (3,67)	1153 (5,77)	<0,01	0,10
beber alcohol			<0,01	
Ninguno	995245 (87,35)	17546 (87,73)		0,01
Leve	138 314 (12,14)	2318 (11,59)		0,02
Pesado	5847 (0,51)	135 (0,68)		0,02
Beber alcohol, sí.	144161 (12,65)	2453 (12,27)	0,10	0,01
Ejercicio regular, sí.	212351 (18,64)	3137 (15,69)	<0,01	0,08
Ingresos (cuartil 1; cuartil más bajo)	248527 (21,81)	4193 (20,97)	<0,01	0,02
Diabetes, si	135544 (11,9)	2916 (14,58)	<0,01	0,08
Hipertensión, sí.	490538 (43,05)	9390 (46,95)	<0,01	0,08
Dislipidemia, sí	356143 (31,26)	6112 (30,56)	0,04	0,02
Evento de resultado, sí				
Infarto de miocardio	30721 (2,7)	885 (4,43)	<0,01	
Accidente cerebrovascular isquémico	43866 (3,85)	1186 (5,93)	<0,01	
Mortalidad por cualquier causa	75 479 (6,62)	2201 (11,01)	<0,01	
Duración del seguimiento, años				
Infarto de miocardio	10,08±1,48	9,9±1,86	<0,01	
Accidente cerebrovascular isquémico	10,02±1,61	9,82±2	<0,01	
Mortalidad por cualquier causa	10,18±1,28	10,06±1,61	<0,01	

Los datos se dan como media ± DE o número (porcentaje).PAGEI valor se obtuvo mediante prueba para variables continuas y χ^2 Prueba de variables categóricas. ASMD indica diferencia de medias estandarizada absoluta; IMC, índice de masa corporal; ERC, enfermedad renal crónica; PAD, presión arterial diastólica; eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; y PAS, presión arterial sistólica.

Descargado de <http://ahajournals.org> el 26 de diciembre de 2023

Tabla 2. Historia reproductiva de los participantes.

Variable	menopausia prematura		
	No	Sí	PAGvalor
No.	1139406	19 999	
Edad en menopausia, y	50,22±3,55	36,75±2,59	<0,01
Duración de la vida de menstruación, y	33,79±3,96	19,91±3,31	<0,01
Duración de la menstruación a lo largo de la vida, años			<0,01
<30	139331 (12,23)	19987 (99,94)	
30-34	484365 (42,51)	12 (0,06)	
35-39	444468 (39,01)	0 (0)	
≥40	71242 (6,25)	0 (0)	
TRH, sí	183459 (16,1)	3697 (18,49)	<0,01
Duración de la TRH			<0,01
No	955947 (83,9)	16302 (81,51)	
<2 años	107473 (9,43)	1623 (8,12)	
2 a 5 años	43781 (3,84)	843 (4,22)	
≥5 años	32205 (2,83)	1231 (6,16)	

Los datos se dan como media ± DE o número (porcentaje). PAGEl valor se obtuvo mediante prueba para variables continuas y χ^2 Prueba de variables categóricas. La TRH indica terapia de reemplazo hormonal.

los cocientes (HR) y los IC del 95 % para IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas se obtuvieron mediante el uso de modelos multivariados de riesgo proporcional de Cox sin ajuste en el modelo 1 después de ajustar por edad en el modelo 2;

edad, fumar alguna vez, beber alcohol, hacer ejercicio regularmente e ingresos (cuartil 1) en el modelo 3; y covariables del modelo 3 e índice de masa corporal, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica y TRH en el modelo 4 (Tablas 3y4). Se analizaron la tasa de incidencia por 1.000 personas-año y los HR de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en mujeres con menopausia prematura o menopausia temprana en comparación con menopausia a la edad de ≥50 años (Tabla 3). Las tasas de incidencia y los HR de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas, y PAG para la tendencia, se calcularon entre 5 grupos de edad de la menopausia (30 a 34, 35 a 39, 40 a 44, 45 a 49 y ≥50 años) en comparación con la menopausia a ≥50 años (Tabla 4).

Los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas según la edad de la menopausia se analizaron utilizando el método de Kaplan-Meier (Figuras 2y 3). El riesgo acumulativo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas durante un máximo de 10 años se obtuvo según el estado de la menopausia (Figura 2) y la edad de la menopausia (figura 3). También se realizó un análisis de subgrupos para los siguientes marcadores: edad ≥65 años, obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y duración de la TRH; y los HR de IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas según la edad en la menopausia se obtuvieron después de ajustar por todas las covariables (Tabla 5). Todos los análisis estadísticos se calcularon utilizando SAS, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, NC), y todos los de 2 colas. PAGSe consideraron estadísticamente significativos valores <0,05.

Tabla 3. Tasas de incidencia y frecuencia cardíaca de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en mujeres con PM o EM

Edad de la menopausia, años	No. de mujer	eventos, norte	Duración (persona-años)	Incidencia tasa	Modelo 1, RR.HH. (IC del 95%)	Modelo 2, RR.HH. (IC del 95%)	Modelo 3, RR.HH. (IC del 95%)	Modelo 4, RR.HH. (IC del 95%)
MI								
30-39 (PM)	19 999	885	198 064,75	4.47	1,75 (1,63-1,87)	1,42 (1,33-1,53)	1,40 (1,31-1,50)	1,40 (1,31-1,50)
40-44 (EM)	66 279	2370	658 875,37	3.60	1,41 (1,35-1,47)	1,19 (1,14-1,25)	1,18 (1,13-1,23)	1,18 (1,13-1,24)
45-49	317 609	8825	3200098	2.76	1,08 (1,05-1,10)	1,1 (1,07-1,13)	1,10 (1,07-1,13)	1,10 (1,08-1,13)
≥50	755518	19526	7 627 023,7	2.56	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Accidente cerebrovascular isquémico								
30-39 (PM)	19 999	1186	196 296,47	6.04	1,64 (1,54-1,73)	1,26 (1,19-1,33)	1,24 (1,17-1,32)	1,24 (1,17-1,31)
40-44 (EM)	66 279	3580	653 283,96	5.48	1,48 (1,43-1,54)	1,18 (1,14-1,23)	1,18 (1,14-1,22)	1,18 (1,14-1,22)
45-49	317 609	12226	3 181 666,08	3.84	1,04 (1,02-1,06)	1,05 (1,03-1,07)	1,05 (1,03-1,07)	1,06 (1,03-1,08)
≥50	755518	28060	7 582 102,8	3.70	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Mortalidad por cualquier causa								
30-39 (PM)	19 999	2201	201 131,2	10.94	1,79 (1,71-1,86)	1,22 (1,17-1,27)	1,20 (1,15-1,25)	1,19 (1,14-1,24)
40-44 (EM)	66 279	6715	667 247,51	10.06	1,64 (1,60-1,69)	1,16 (1,13-1,19)	1,14 (1,11-1,17)	1,13 (1,11-1,16)
45-49	317 609	21660	3 231 556,47	6.70	1,09 (1,08-1,11)	1,06 (1,05-1,08)	1,06 (1,04-1,08)	1,06 (1,04-1,08)
≥50	755518	47104	7 695 544,15	6.12	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)

Tasa de incidencia en 1000 personas-año. Los HR para IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas se calcularon utilizando como referencia a las mujeres con menopausia ≥50 años. Los HR y los IC del 95% se obtuvieron utilizando modelos multivariados de riesgo proporcional de Cox. Cada modelo fue ajustado para el siguiente Modelo 1: ninguno. Modelo 2: edad. Modelo 3: edad, fumar alguna vez, beber alcohol, hacer ejercicio regularmente e ingresos (cuartil 1; cuartil más bajo). Modelo 4: edad, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio regular, ingresos (cuartil 1), índice de masa corporal, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min por 1,73 m² y terapia de reemplazo hormonal. PM: la edad de la menopausia es entre 30 y 39 años. EM: la edad de la menopausia es entre 40 y 44 años. EM indica menopausia precoz; HR: índice de riesgo; IM: infarto de miocardio; y PM, menopausia prematura.

Descargado de <http://ahajournals.org> el 26 de diciembre de 2023

Tabla 4. Tasas de incidencia y HR de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas según la edad en el momento de la menopausia

edad de la menopausia grupo, y	No.	eventos, norte	Duración (persona-años)	Incidencia tasa	Modelo 1, RR.HH. (IC del 95%)	Modelo 2, RRHH (IC del 95%)	Modelo 3, RR.HH. (IC del 95%)	Modelo 4, RR.HH. (IC del 95%)
MI								
30-34	3436	157	34 019,72	4.62	1,81 (1,54-2,11)	1,57 (1,34-1,84)	1,53 (1,31-1,79)	1,52 (1,30-1,78)
35-39	16563	728	164 045,03	4.44	1,74 (1,61-1,87)	1,40 (1,30-1,51)	1,38 (1,28-1,48)	1,38 (1,28-1,48)
40-44	66 279	2370	658 875,37	3.60	1,41 (1,35-1,47)	1,19 (1,14-1,25)	1,18 (1,13-1,23)	1,18 (1,13-1,24)
45-49	317 609	8825	3200098	2.76	1,08 (1,05-1,10)	1,1 (1,07-1,13)	1,10 (1,07-1,13)	1,10 (1,08-1,13)
≥50	755518	19526	7 627 023,7	2.56	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
PAGvalor de tendencia	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Accidente cerebrovascular isquémico								
30-34	3436	197	33 745,53	5.84	1,58 (1,37-1,82)	1,32 (1,14-1,51)	1,30 (1,13-1,49)	1,29 (1,12-1,48)
35-39	16563	989	162 550,94	6.08	1,65 (1,55-0,75)	1,25 (1,17-1,33)	1,23 (1,16-1,31)	1,23 (1,15-1,31)
40-44	66 279	3580	653 283,96	5.48	1,48 (1,43-1,54)	1,18 (1,14-1,23)	1,18 (1,14-1,22)	1,18 (1,14-1,22)
45-49	317 609	12226	3 181 666,08	3.84	1,04 (1,02-1,06)	1,05 (1,03-1,07)	1,05 (1,03-1,07)	1,06 (1,03-1,08)
≥50	755518	28060	7 582 102,8	3.70	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
PAGvalor de tendencia	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Mortalidad por cualquier causa								
30-34	3436	383	34 587,29	11.07	1,81 (1,64-2,00)	1,37 (1,24-1,51)	1,34 (1,21-1,48)	1,33 (1,20-1,47)
35-39	16563	1818	166 543,9	10.92	1,78 (1,70-1,87)	1,19 (1,14-1,25)	1,17 (1,12-1,23)	1,17 (1,11-1,22)
40-44	66 279	6715	667 247,51	10.06	1,64 (1,60-1,69)	1,16 (1,13-1,19)	1,14 (1,11-1,17)	1,13 (1,11-1,16)
45-49	317 609	21660	3 231 556,47	6.70	1,09 (1,08-1,11)	1,06 (1,05-1,08)	1,06 (1,04-1,08)	1,06 (1,04-1,08)
≥50	755518	47104	7 695 544,15	6.12	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
PAGvalor de tendencia	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Tasa de incidencia en 1000 personas-año. Los HR para IM, accidente cerebrovascular isquémico, mortalidad por todas las causas y PAGLos valores de tendencia se calcularon utilizando como referencia las mujeres con menopausia ≥50 años. Los HR y los IC del 95% se obtuvieron utilizando modelos multivariantes de riesgo proporcional de Cox. Cada modelo fue ajustado para lo siguiente. Modelo 1: ninguno. Modelo 2: edad. Modelo 3: edad, fumar alguna vez, beber alcohol, ingresos (cuartil 1; cuartil más bajo) y ejercicio regular. Modelo 4: edad, fumar alguna vez, consumo de alcohol, ingresos (cuartil 1), ejercicio regular, índice de masa corporal, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min por 1,73 m² y terapia de reemplazo hormonal. HR indica índice de riesgo; y IM, infarto de miocardio.

RESULTADOS

Características de línea base

Figura 1 describieron el diagrama de flujo de la selección de la población del estudio, incluidos los resultados primarios durante los 10 años de duración del seguimiento. tabla 1 mostró las características generales de las participantes con o sin antecedentes de menopausia prematura. De un total de 1.159.405 mujeres posmenopáusicas, 19.999 (1,72%) mujeres tenían antecedentes de menopausia antes de los 40 años. Las mujeres con menopausia prematura eran mayores (edad promedio, 63,1 años) y tenían más probabilidades de tener valores más altos de circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucosa en ayunas y triglicéridos en comparación con mujeres sin menopausia prematura (todas $PAG < 0,01$). Además, las mujeres con menopausia prematura tenían un mayor porcentaje de enfermedad renal crónica, fumar alguna vez, obesidad, obesidad abdominal, diabetes tipo 2 e hipertensión, pero un porcentaje menor de consumo de alcohol y ejercicio regular, en comparación con las mujeres sin menopausia prematura. (todo $PAG < 0,01$). Tabla 2 resumió la historia reproductiva de la población de estudio basándose en

las respuestas del cuestionario. En la población de estudio, la edad promedio de llegada a la menopausia fue de 36,8 años con menopausia prematura y de 50,2 años sin menopausia prematura (Tabla 2).

Riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en la menopausia prematura y la menopausia temprana

Tabla 3 mostraron cómo la menopausia prematura y la menopausia temprana se asociaban con mayores riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en comparación con la menopausia normal. Los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas aumentaron en la menopausia prematura (HR [IC del 95 %] fueron 1,40 [1,31-1,50], 1,24 [1,17-1,31] y 1,19 [1,14-1,24], respectivamente) en comparación con mujeres con menopausia ≥50 años después de ajustar todas las covariables (modelo 4; Tabla 3). Las mujeres con menopausia temprana, definida por la edad de la menopausia entre 40 y 44 años, demostraron un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia a ≥50 años (HR [IC del 95 %] fueron

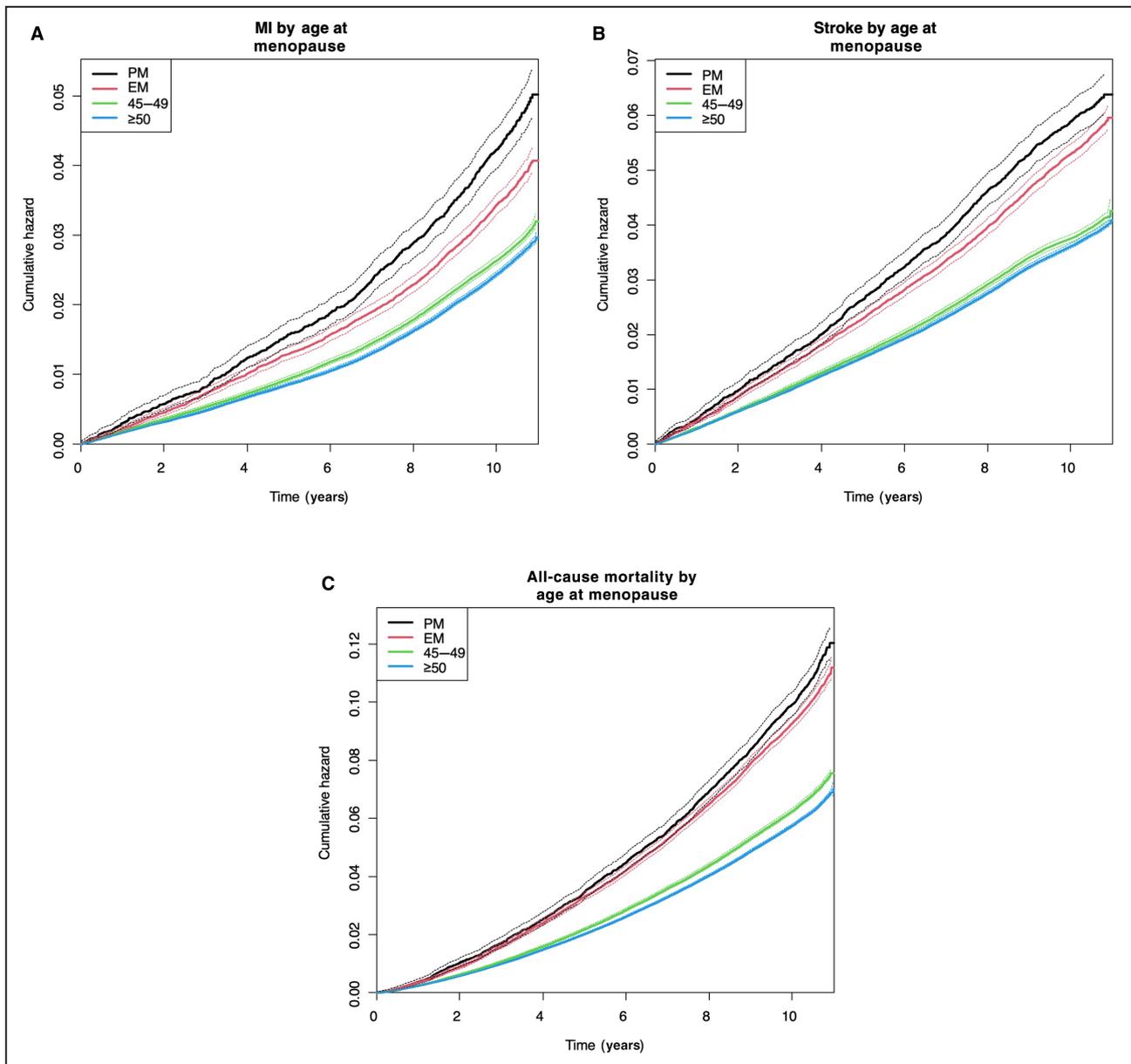


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de riesgo acumulativo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas hasta 10 años según antecedentes de menopausia prematura (PM) o menopausia precoz (ME).

Los antecedentes de PM se asociaron con un mayor riesgo de IM (A), accidente cerebrovascular isquémico (B), y la mortalidad por todas las causas (C) durante el período de seguimiento en comparación con la menopausia a ≥ 50 años ($PAG < 0,0001$). PM: menopausia < 40 años; EM: menopausia entre 40 y 44 años.

1,18 [1,13-1,24], 1,18 [1,14-1,22] y 1,13 [1,11-1,16], respectivamente) (modelo 4; Tabla 3).

Tabla 4 demostraron los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas según la edad de la menopausia en 5 grupos diferentes. Más importante aún, las mujeres con antecedentes de menopausia entre 30 y 34 años mostraron el mayor riesgo de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia a los ≥ 50 años (HR [IC del 95 %] fueron 1,52 [1,30-1,78], 1,29 [1,12-1,48] y 1,33 [1,20-1,47], respectivamente). Las mujeres que experimentaron la menopausia entre las edades de 35 y

Las mujeres de 39 años presentaron el segundo mayor riesgo de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia a los ≥ 50 años (HR [IC del 95 %] fueron 1,38 [1,28-1,48], 1,23 [1,15-1,31] y 1,17 [1,11-1,22], respectivamente).

Figura 2 demostraron el mayor riesgo acumulativo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en las mujeres con menopausia prematura y menopausia temprana en comparación con las mujeres con menopausia ≥ 50 años. Es de destacar que las mujeres con menopausia entre las edades de 45 y 49 años también mostraron mayores riesgos de sufrir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas.

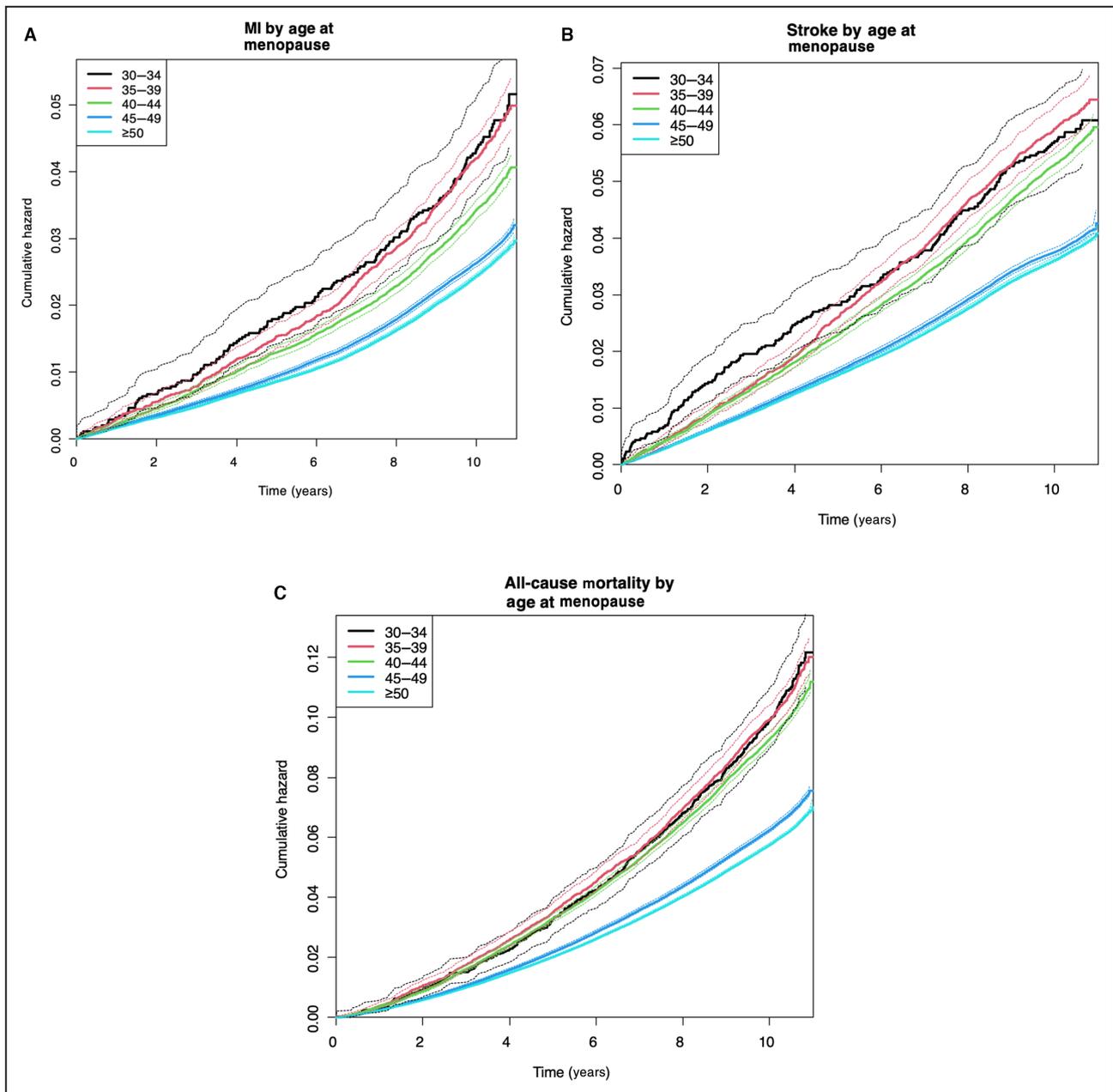


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de riesgo acumulativo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas hasta 10 años según la edad de la menopausia.

Una edad más temprana en la menopausia se asoció con un mayor riesgo de IM (A), accidente cerebrovascular isquémico (B), y la mortalidad por todas las causas (C) durante el período de seguimiento en comparación con la menopausia a ≥ 50 años ($PAG < 0,0001$).

en comparación con la menopausia normal (Figura 2). figura 3 mostró una curva detallada de Kaplan-Meier del riesgo acumulativo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas según la edad en el momento de la menopausia en 5 grupos diferentes.

Porque un gran número de mujeres fueron excluidas (Figura 1), se realizaron análisis adicionales para comparar cualquier diferencia en las características generales y los resultados primarios tanto en las mujeres inscritas como en las excluidas (Tablas S1 y T2). Las características iniciales de las mujeres excluidas no difirieron significativamente de las mujeres inscritas (todas las medias absolutas estandarizadas

diferencia, $< 0,1$) (Tabla S1). Además, no hubo diferencias significativas en los riesgos de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos o mortalidad por todas las causas entre las mujeres incluidas y excluidas, incluso después de ajustar por edad (Tabla S2).

Relación inversa dosis-respuesta entre la edad de menopausia con ECV y la mortalidad por todas las causas

Cuanto antes se produjera la menopausia, mayores serían los HR de IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas.

Tabla 5. Riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en mujeres con antecedentes de menopausia temprana o menopausia entre las edades de 45 y 49 años en comparación con la menopausia normal dentro de cada subgrupo

Subgrupo	MI					Accidente cerebrovascular isquémico					Mortalidad por cualquier causa				
	30-39 años	40-44 años	45-49 años	≥50 años	PAValor por interacción	30-39 años	40-44 años	45-49 años	≥50 años	PAValor por interacción	30-39 años	40-44 años	45-49 años	≥50 años	PAValor por interacción
Edad, años	<65	1.53 (1.34-1.74)	1.25 (1.16-1.36)	1.13 (1.09-1.18)	1 (Referencia)	0.05	1.35 (1.19-1.54)	1.32 (1.22-1.41)	1.08 (1.04-1.12)	1 (Referencia)	1.59 (1.43-1.77)	1.47 (1.38-1.57)	1.17 (1.13-1.21)	1 (Referencia)	<0,01
	≥65	1.34 (1.24-1.45)	1.15 (1.09-1.21)	1.08 (1.04-1.12)	1 (Referencia)		1.18 (1.11-1.26)	1.12 (1.08-1.17)	1.03 (1.01-1.06)	1 (Referencia)	1.13 (1.08-1.19)	1.08 (1.05-1.11)	1.03 (1.01-1.05)	1 (Referencia)	
Obeso	No	1.37 (1.25-1.50)	1.24 (1.17-1.31)	1.11 (1.07-1.14)	1 (Referencia)	0.07	1.25 (1.16-1.34)	1.19 (1.14-1.25)	1.05 (1.02-1.07)	1 (Referencia)	1.2 (1.14-1.26)	1.16 (1.12-1.20)	1.067 (1.05-1.09)	1 (Referencia)	0,10
	Sí	1.44 (1.30-1.59)	1.11 (1.03-1.19)	1.10 (1.06-1.15)	1 (Referencia)		1.23 (1.12-1.34)	1.15 (1.09-1.22)	1.07 (1.04-1.11)	1 (Referencia)	1.17 (1.09-1.27)	1.09 (1.04-1.14)	1.04 (1.02-1.07)	1 (Referencia)	
Diabetes	No	1.37 (1.27-1.48)	1.20 (1.14-1.26)	1.13 (1.09-1.16)	1 (Referencia)	0.01	1.26 (1.18-1.34)	1.21 (1.16-1.25)	1.06 (1.03-1.08)	1 (Referencia)	1.20 (1.14-1.26)	1.13 (1.10-1.17)	1.07 (1.05-1.09)	1 (Referencia)	0,27
	Sí	1.50 (1.30-1.70)	1.13 (1.03-1.24)	1.03 (0.97-1.09)	1 (Referencia)		1.18 (1.04-1.33)	1.08 (1.01-1.17)	1.05 (1.01-1.10)	1 (Referencia)	1.18 (1.08-1.29)	1.14 (1.08-1.20)	1.03 (0.99-1.06)	1 (Referencia)	
Hipertensión	No	1.45 (1.30-1.61)	1.19 (1.11-1.28)	1.10 (1.06-1.15)	1 (Referencia)	0.88	1.28 (1.16-1.42)	1.25 (1.18-1.33)	1.05 (1.01-1.09)	1 (Referencia)	1.16 (1.08-1.25)	1.15 (1.11-1.20)	1.08 (1.05-1.11)	1 (Referencia)	0,16
	Sí	1.37 (1.26-1.49)	1.18 (1.12-1.24)	1.11 (1.07-1.14)	1 (Referencia)		1.22 (1.13-1.31)	1.14 (1.09-1.19)	1.06 (1.03-1.09)	1 (Referencia)	1.21 (1.15-1.27)	1.12 (1.09-1.16)	1.05 (1.03-1.07)	1 (Referencia)	
dislipidemia	No	1.37 (1.25-1.49)	1.19 (1.13-1.26)	1.12 (1.08-1.15)	1 (Referencia)	0.44	1.23 (1.15-1.32)	1.16 (1.11-1.21)	1.03 (1.00-1.06)	1 (Referencia)	1.18 (1.12-1.24)	1.12 (1.09-1.15)	1.06 (1.04-1.08)	1 (Referencia)	0,26
	Sí	1.46 (1.31-1.63)	1.17 (1.09-1.26)	1.08 (1.04-1.13)	1 (Referencia)		1.25 (1.13-1.39)	1.22 (1.14-1.29)	1.11 (1.07-1.15)	1 (Referencia)	1.21 (1.12-1.31)	1.17 (1.12-1.23)	1.05 (1.02-1.08)	1 (Referencia)	
TRH	Ninguno	1.38 (1.28-1.48)	1.17 (1.12-1.22)	1.10 (1.08-1.13)	1 (Referencia)	0.50	1.23 (1.16-1.31)	1.18 (1.14-1.22)	1.06 (1.04-1.08)	1 (Referencia)	1.18 (1.13-1.24)	1.13 (1.10-1.16)	1.06 (1.04-1.08)	1 (Referencia)	0,12
	<2 años	1.57 (1.17-2.11)	1.21 (1.01-1.44)	1.09 (0.99-1.20)	1 (Referencia)		1.30 (0.97-1.73)	1.16 (0.99-1.37)	0.97 (0.89-1.06)	1 (Referencia)	1.52 (1.19-1.93)	1.21 (1.05-1.40)	1.06 (0.97-1.14)	1 (Referencia)	
2 a 5 años	1.78 (1.17-2.70)	1.56 (1.21-2.01)	1.11 (0.95-1.29)	1 (Referencia)		1.84 (1.27-2.67)	1.24 (0.96-1.60)	1.16 (1.02-1.33)	1 (Referencia)	1.31 (0.89-1.94)	1.47 (1.19-1.81)	1.02 (0.90-1.16)	1 (Referencia)		
	≥5 años	1.51 (1.03-2.22)	1.39 (1.07-1.82)	1.16 (0.99-1.37)	1 (Referencia)		1.12 (0.76-1.67)	1.06 (0.81-1.39)	1.03 (0.89-1.20)	1 (Referencia)	1.16 (0.81-1.64)	1.31 (1.05-1.64)	1.07 (0.94-1.22)	1 (Referencia)	

Los análisis de subgrupos se realizaron utilizando los datos del modelo 4 en [Tabla 3](#). Ajustado por edad, fumar alguna vez, beber alcohol, ingresos (cuartil 1; cuartil más bajo), ejercicio regular, índice de masa corporal, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min por 1.73 m² TRH. Los índices de riesgo y los IC del 95 % se obtuvieron mediante el uso de modelos multivariados de riesgo proporcional de Cox. La TRH indica terapia de reemplazo hormonal; y IM, infarto de miocardio.

fueron en todos los grupos de edad menopáusica en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia a los ≥ 50 años (Tabla 4; modelo 4). La relación se mantuvo constante incluso después de ajustar por todas las covariables (*PAG* para tendencia $< 0,01$). Los HR más altos de IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas se encontraron en mujeres que experimentaron la menopausia entre las edades de 30 a 34 años (HR [IC del 95 %] fueron 1,52 [1,30–1,78], 1,29 [1,12–1,48] y 1,33 [1,20–1,47], respectivamente).

Análisis de subgrupos

Tabla 5 describieron el análisis de subgrupos de mujeres con antecedentes de menopausia prematura, menopausia precoz, menopausia entre 45 y 49 años o menopausia ≥ 50 años. En el análisis de subgrupos según la edad avanzada, las mujeres < 65 años con menopausia prematura, menopausia precoz o menopausia entre 45 y 49 años se asociaron con riesgos significativamente mayores de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas en comparación con < 65 mujeres de 65 años con menopausia ≥ 50 años. Los riesgos respectivos en mujeres ≥ 65 años también fueron ligeramente elevados. Independientemente de la edad de la menopausia, las mujeres con dislipidemia se asociaron con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en comparación con aquellas sin dislipidemia. En las mujeres con menopausia prematura, las que tenían diabetes se asociaron con un mayor riesgo de IM que las que no la padecían. Sin embargo, dicha asociación se atenuó en la menopausia temprana y en la menopausia entre los 45 y 49 años. En las mujeres con menopausia prematura o temprana, aquellas que no tenían hipertensión se asociaron con mayores riesgos de accidente cerebrovascular isquémico que aquellas con hipertensión. Las mujeres con menopausia prematura que se habían sometido a TRH, independientemente de la duración del tratamiento, no se asociaron con un riesgo significativo de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas.

DISCUSIÓN

En la gran cohorte de mujeres coreanas posmenopáusicas, la menopausia prematura se asoció con 1,4 veces más riesgo de infarto de miocardio, 1,24 veces más riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y 1,19 veces más riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres con menopausia ≥ 50 años. A medida que la edad de la menopausia se hizo más joven, los HR para IM, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas aumentaron en una forma inversa dosis-respuesta (*PAG* para tendencia $< 0,01$). Las mujeres con menopausia entre 30 y 34 años se asociaron con 1,52 veces más riesgo de infarto de miocardio, 1,29 veces más riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y 1,33 veces más riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con las mujeres con menopausia ≥ 50 años, y tales asociaciones persistieron incluso después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular convencionales.

El estudio actual tiene muchas fortalezas. Es el primer estudio poblacional a gran escala que sugiere la asociación entre la edad de la menopausia y los riesgos de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por todas las causas en las mujeres coreanas. El número de eventos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad por todas las causas en la menopausia prematura fue de 885, 1186 y 2201, respectivamente, y en la menopausia temprana, el número de eventos fue de 2370, 3580 y 6715, respectivamente. En segundo lugar, hemos ajustado las diversas covariables de ECV durante los análisis. En tercer lugar, hemos demostrado con éxito una relación dosis-respuesta inversa entre la edad en el momento de la menopausia y los riesgos de infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad, y la tendencia se mantuvo a medida que las mujeres con menopausia prematura o temprana envejecían, al menos hasta los 10 años. Los estudios de investigación de población anteriores estaban desactualizados²³o han sugerido una visión mixta sobre la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y los riesgos de mortalidad con enfermedades prematuras o tempranas.

menopausia.^{12-14,23-26}

Este estudio se extiende más allá de estudios anteriores. Los informes anteriores son inconsistentes sobre la asociación entre una edad más temprana en la menopausia y las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad con respecto a la raza. Malek et al analizaron una cohorte formada por un 40% de mujeres negras, pero encontraron una asociación significativa entre una edad más temprana en la menopausia y la mortalidad por todas las causas sólo en mujeres blancas.¹⁴En ese estudio no se encontró asociación entre una edad más temprana en la menopausia y el accidente cerebrovascular.¹⁴pero nuestro estudio observó esta asociación en mujeres coreanas (Tablas 3 y 4). El estudio de Honigberg et al informó la asociación entre una edad más temprana en la menopausia y las enfermedades cardiovasculares sólo en mujeres blancas, y no hubo datos de mortalidad.¹³ Considerando que nuestro estudio presentó el riesgo de mortalidad asociado con una edad más temprana en la menopausia en mujeres coreanas (Tablas 3 y 4). Zhu et al analizaron un conjunto diverso de razas y etnias, incluidas mujeres asiáticas, pero el número total de mujeres asiáticas con menopausia prematura o temprana fue bastante pequeño ($n = 131$ y 510 , respectivamente) y quizás inadecuado para representar a la población asiática.¹² Pero nuestros datos incluyeron una gran cantidad de mujeres coreanas con menopausia prematura y temprana ($n = 19999$ y 66279 , respectivamente). Los coreanos experimentan una menor mortalidad por enfermedades cardiovasculares que otros subgrupos asiáticos;² por lo tanto, se puede inferir que la carga de enfermedades cardiovasculares puede ser mucho mayor en otros países asiáticos con un acceso limitado a la atención médica.

El presente estudio coincide bien con los estudios de investigación anteriores.^{12,13,15,24} Honigberg et al demostraron cómo los riesgos de enfermedad de las arterias coronarias y accidente cerebrovascular aumentaban con una edad más temprana en la menopausia, demostrando que cuanto más temprana era la edad de la menopausia, mayor era el riesgo de ECV.¹³ Estos hallazgos también se mostraron en el estudio actual. Zhu et al informaron que una edad más temprana en la menopausia tenía un mayor riesgo de sufrir el primer evento de ECV no fatal antes de los 60 años, pero no después de los 70 años.¹² Esto está en línea con nuestro análisis de subgrupos.

Entre las mujeres <65 años, aquellas con menopausia prematura, menopausia temprana o menopausia entre las edades de 45 y 49 años mostraron riesgos significativamente mayores de los resultados primarios en comparación con aquellas con menopausia a ≥ 50 años. Honigberg et al encontraron la asociación entre una edad más temprana en la menopausia y un mayor riesgo de ECV en mujeres blancas.¹³ pero pudimos encontrar la asociación entre una edad más temprana en la menopausia con mayores riesgos de ECV y mortalidad por todas las causas en las mujeres coreanas. Dam et al analizaron prospectivamente a las mujeres europeas y encontraron la relación dosis-respuesta inversa entre una edad más temprana en la menopausia y la enfermedad coronaria.¹⁵ Nuestros datos informaron un patrón dosis-respuesta inverso similar en mujeres coreanas, y pudimos informar el mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad por todas las causas en mujeres coreanas.

Los hallazgos de este estudio mejorarán la comprensión de la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad relacionada con una edad más temprana en la menopausia en mujeres asiáticas y guiarán futuras investigaciones sobre el mecanismo subyacente detrás de la asociación. Los datos actuales proporcionan evidencia para las actualizaciones de las directrices sobre la prevención primaria de ECV con respecto a la evaluación de riesgos y el inicio de estatinas en mujeres con menopausia temprana (menopausia entre las edades de 40 y 44 años), al menos en las mujeres coreanas.

Una edad más temprana en la menopausia presenta un gran período de ventana terapéutica donde se puede iniciar la prevención primaria de las ECV. El FHS (Framingham Heart Study) ha sugerido la bidireccionalidad de las asociaciones entre la menopausia y el riesgo de ECV, donde una edad más temprana en la menopausia puede interpretarse como una señal alarmante de una mala salud cardiovascular premenopáusica subyacente.²⁷ Aunque la menopausia podría haber ocurrido debido al riesgo inicial de ECV, en el estudio actual hemos ajustado los factores de riesgo de ECV comunes y los análisis mostraron consistentemente la asociación entre una edad más temprana en la menopausia con mayores riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedades por todas las causas. mortalidad durante el seguimiento de 10 años. Por lo tanto, una edad más temprana en la menopausia, tanto la menopausia prematura como la precoz, en las mujeres coreanas es un factor de riesgo de ECV independiente. Los resultados del estudio indican que el inicio de estatinas debe considerarse más allá de las directrices actuales, que identifican la menopausia prematura sólo como un factor que aumenta el riesgo.^{dieciséis} en mujeres coreanas con menopausia prematura (<40 años), menopausia temprana (<45 años) y menopausia antes de los 49 años.

Desafortunadamente, hay investigaciones limitadas sobre el uso de estatinas en mujeres coreanas con menopausia prematura, menopausia precoz o menopausia antes de los 49 años. Sin embargo, existe un informe sobre el uso de estatinas para la dislipidemia en mujeres jóvenes. Según la Guía Coreana sobre Dislipidemia de 2018, las tasas de tratamiento para la dislipidemia en personas de 30 a 49 años fueron

Se encontró que era del 24,7% para los hombres y del 18,2% para las mujeres.²⁸ En general, es más probable que a los hombres se les receten estatinas que a las mujeres, y las mujeres más jóvenes reciben un tratamiento insuficiente.²⁹ Esto puede deberse a que las mujeres en edad fértil generalmente tienen un menor riesgo de ECV que los hombres, pero también puede atribuirse a que las directrices actuales no reconocen la menopausia como un factor de riesgo independiente de ECV. Teniendo en cuenta el mayor riesgo de ECV en mujeres con menopausia prematura, menopausia temprana o menopausia antes de los 49 años, los médicos deben prestar suficiente atención para reducir los riesgos vasculares en las mujeres.

Este estudio presenta datos significativos para médicos y responsables políticos. Las Directrices para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares de 2019 reconocieron la menopausia prematura como un factor que aumenta el riesgo. Existen datos que respaldan la asociación entre la menopausia y el riesgo de ECV en mujeres blancas y negras.^{12-14,30} Los estudios sobre la edad en el momento de la menopausia y la incidencia de ECV y mortalidad no fueron consistentes. Los datos recientes de cohortes de población sobre el tema fueron limitados en la población asiática. Debido a que las mujeres coreanas se sometían a exámenes de salud periódicos, las consideramos una buena candidata para estudiar los riesgos de ECV y mortalidad asociados con la edad de la menopausia. La asociación entre una edad más temprana en la menopausia y los riesgos de ECV y mortalidad se demostró claramente en las mujeres coreanas, que tienen un riesgo de mortalidad por ECV relativamente bajo entre los subgrupos asiáticos. Por lo tanto, la menopausia es un factor de riesgo independiente de ECV y mortalidad, al menos en las mujeres coreanas.

Muchos investigadores han propuesto los mecanismos subyacentes detrás de la asociación entre la menopausia y las enfermedades cardiovasculares. A medida que las mujeres envejecen, el nivel de estrógeno en el cuerpo disminuye y es más probable que se observen hipertensión y enfermedades cardiovasculares.³¹ Por lo tanto, una edad más temprana en la menopausia ofrecerá inevitablemente menos protección contra el riesgo de ECV.¹² Los estrógenos endógenos confieren un efecto protector sobre el sistema cardiovascular al mantener el estado vasodilatador.¹⁴ Los cambios en los niveles de andrógenos y globulinas transportadoras de hormonas sexuales se asociaron con un mayor riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas.³² El estado posmenopáusico se asocia con un aumento del estrés oxidativo y de las citocinas, y quizás desempeñe un papel en la osteogénesis de las células valvulares.³³⁻³⁵ Sin embargo, se necesitan más datos para comprender el mecanismo entre la menopausia prematura y la estenosis aórtica. La fibrilación auricular y el tromboembolismo venoso se asociaron significativamente con una menopausia más temprana en estudios anteriores.^{13,36} Sin embargo, se ha sugerido que los factores de riesgo generales de ECV, como hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, colesterol alto y antecedentes familiares de ECV, si están presentes en las primeras etapas de la vida, pueden contribuir tanto a la menopausia prematura o temprana como a los eventos cardiovasculares posteriores.³⁰ Pero precisamente por esta razón hemos ajustado

los datos de varias covariables, incluido el índice de masa corporal, diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y enfermedad renal crónica.

Hay limitaciones en este estudio. En primer lugar, se excluyó la menopausia quirúrgica, por lo que los riesgos de ECV relacionados con esas mujeres no estuvieron representados en el estudio. Sin embargo, si la menopausia quirúrgica se hubiera incluido en el presente estudio, entonces la asociación entre la edad de la menopausia y los riesgos de ECV y mortalidad podría haber sido más fuerte. Se ha informado que el riesgo de ECV en la menopausia quirúrgica en comparación con la menopausia natural es mayor.¹³ En segundo lugar, utilizamos la edad de la menopausia autoinformada y es posible que se produzca un sesgo de recuerdo. La edad promedio de las mujeres que respondieron haber experimentado menopausia prematura fue de 63,08 años. Sin embargo, el uso de la edad de menopausia autoinformada con fines de investigación ha sido validado en el pasado.^{37,38} Además, las investigaciones futuras se verán restringidas si la menopausia se clasifica como una variable binaria. En tercer lugar, los niveles hormonales séricos de las participantes no estaban disponibles para validar el estado menopáusico. En cuarto lugar, la información sobre el régimen y la dosificación de la TRH no estaban disponibles. Pero en el estudio actual, la TRH no tuvo ningún efecto significativo sobre la asociación entre una edad más temprana en la menopausia y las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, lo que concuerda con investigaciones anteriores.^{12,30,39} En quinto lugar, la investigación actual sólo incluyó a la población coreana, por lo que es difícil generalizar los hallazgos a otras razas y etnias. Pero considerando que Corea del Sur tiene una de las tasas de mortalidad por ECV más bajas entre los países asiáticos² y la mayoría de los coreanos se someten a exámenes de salud, incluido el perfil de lípidos séricos, como triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.²⁰ Una edad más temprana en la menopausia puede conferir mayores riesgos de ECV y mortalidad en otros países asiáticos con acceso limitado a la atención médica. En sexto lugar, el efecto de usuario saludable es una posibilidad. Sin embargo, el estudio actual tuvo como objetivo encontrar factores de riesgo primarios de ECV en mujeres asintomáticas sin ECV establecida, lo que está en línea con las directrices del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón sobre la prevención primaria de ECV.^{dieciséis} En séptimo lugar, las asociaciones entre la menopausia prematura con las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad podrían haberse subestimado porque el seguimiento comenzó en el momento del examen de salud en lugar de en el momento de la menopausia y se excluyeron las mujeres que sufrieron un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico antes del examen. En octavo lugar, el accidente cerebrovascular hemorrágico no se incluyó en el análisis. Según la definición operativa de la base de datos del NHIS, el accidente cerebrovascular isquémico se puede medir con precisión. Pero, por otro lado, el accidente cerebrovascular hemorrágico es difícil de identificar en la base de datos.⁴⁰ Además, el presente estudio sirve como evidencia que respalda el uso de estatinas en mujeres con menopausia prematura. Por lo tanto, buscamos explorar la asociación entre la menopausia prematura

y el riesgo de ECV aterosclerótica. Noveno, hubo diferencias estadísticas en las características iniciales de los participantes *entabla 1*, por lo que los HR se ajustaron para las variables clínicamente significativas con análisis de regresión múltiple (*Tablas 3y4*). Además, también calculamos las diferencias de medias estandarizadas absolutas en los participantes, lo que demostró que las diferencias en la distribución eran pequeñas (*tabla 1*). Además, debido a la posibilidad de confusión no medida *entabla 1*, el *m*-Los valores se calcularon para evaluar los efectos que los factores de confusión no medidos pueden tener sobre los resultados. El *m*-Los valores indicaron que era menos probable que afectara el resultado en el presente estudio (*Tabla S3*). Décimo, el análisis estadístico en el presente estudio se realizó excluyendo los datos faltantes en lugar de realizar una imputación porque los datos faltantes eran completamente aleatorios.⁴¹ Como máximo, el porcentaje de datos faltantes fue del 13,6%. Además, entre las mujeres excluidas e incluidas, las características iniciales y los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad por todas las causas no difirieron significativamente (*Tablas S1yT2*). Finalmente, dado el diseño retrospectivo actual, no se puede establecer causalidad. Aunque en el pasado se mencionó la bidireccionalidad entre la menopausia con ECV y la mortalidad, el estudio actual se ha ajustado con éxito a los factores de riesgo de ECV convencionales; y la asociación entre una edad más temprana en la menopausia y las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad en las mujeres coreanas persistió durante un período de 10 años. Se justifican futuros estudios prospectivos e investigaciones sobre los mecanismos subyacentes a la asociación observada.

CONCLUSIONES

En el presente estudio de cohorte de mujeres coreanas posmenopáusicas, la edad en el momento de la menopausia natural se asoció con los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad por todas las causas de manera inversa dosis-respuesta durante un período de 10 años. Cuanto antes ocurría la menopausia, mayores eran los riesgos de ECV y mortalidad. Al igual que en las mujeres norteamericanas y europeas, los riesgos elevados de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad se relacionaron con la edad de la menopausia en las mujeres coreanas. Para proporcionar una evaluación óptima del riesgo de ECV y reducir la carga de atención de salud pública para las mujeres asiáticas, la menopausia debe considerarse como un factor de riesgo independiente de ECV en futuras evaluaciones de riesgos y en las principales directrices.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 9 de marzo de 2023; aceptado el 26 de septiembre de 2023.

Afiliaciones

Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina de la Universidad de Corea, Seúl, Corea (GBL, GEN, BH, KHC, SMK, YSC, DHK, Y.-HK); Departamento de Medicina Familiar, Centro Médico Uijeongbu Eulji, Uijeongbu, Corea (WK); Departamento de Estadística Médica, Colegio Universitario Católico

de Medicina, Seúl, Corea (Y.-GP); Instituto de Investigación Biomédica Samsung, Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Suwon, Corea (J.-HJ); y Departamento de Estadística y Ciencias Actuariales, Universidad Soongsil, Seúl, Corea (KH).

Expresiones de gratitud

Nos gustaría agradecer a la Corporación Nacional de Seguros de Salud de Corea y a todos los participantes del estudio y chequeo médico.

Recursos de fondos

Este estudio fue financiado por una subvención de la Universidad de Corea (K1824401).

Divulgaciones

Ninguno.

Material suplementario

Tablas S1–S3

REFERENCIAS

- GBD 2017 Causas de Muerte de Colaboradores. Mortalidad global, regional y nacional específica por edad y sexo por 282 causas de muerte en 195 países y territorios, 1980-2017: un análisis sistemático para el Estudio de carga global de enfermedades de 2017. *Lanceta*. 2018;392:1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Zhao D. Características epidemiológicas de las enfermedades cardiovasculares en Asia. *J Am Coll Cardiol: Asia*. 2021;1:1–13. doi: 10.1016/j.jacasi.2021.04.007
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopausia y riesgo de enfermedad cardiovascular: el estudio de Framingham. *Ann Intern Med*. 1976;85:447–452. doi: 10.7326/0003-4819-85-4-447
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA, et al. Transición a la menopausia y riesgo de enfermedad cardiovascular: implicaciones para el momento de la prevención temprana: una declaración científica de la Asociación Estadounidense del Corazón. *Circulación*. 2020;142:e506–e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Nelson HD. Menopausia. *Lanceta*. 2008;371:760–770. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60346-3
- Santoro N. Mecanismos de insuficiencia ovárica prematura. *Ann Endocrinol (París)*. 2003;64:87–92.
- Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Kuh D, Crawford SL, Gold EB, Avis NE, Giles GG, Bruinsma F, et al. Índice de masa corporal y edad en la menopausia natural: un análisis conjunto internacional de 11 estudios prospectivos. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:699–710. doi: 10.1007/s10654-018-0367-y
- Choe SA, Sung J. Tendencias de la menopausia prematura y temprana: un estudio comparativo de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. y la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea. *J ciencia médica coreana*. 2020;35:e97. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e97
- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Posición socioeconómica, factores de estilo de vida y edad en la menopausia natural: una revisión sistemática y metanálisis de estudios en seis continentes. *Int J Epidemiol*. 2014;43:1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094
- Parque CY, Lim JY, Parque HY. Edad de la menopausia natural en los coreanos: tendencias seculares e influencias al respecto. *Menopausia*. 2018;25:423–429. doi: 10.1097/Gme.0000000000001019
- Shifren JL, Gass ML; Grupo de trabajo de recomendaciones de NAMS para la atención clínica de mujeres de mediana edad. Recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Menopausia para la atención clínica de mujeres de mediana edad. *Menopausia*. 2014;21:1038–1062. doi: 10.1097/GME.0000000000000319
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, et al. Edad en el momento de la menopausia natural y riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular: un análisis conjunto de datos de pacientes individuales. *Lanceta de salud pública*. 2019;4:e553–e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, Januzzi JL, Scott NS, Natarajan P. Asociación de menopausia prematura natural y quirúrgica con enfermedad cardiovascular incidente. *JAMA*. 2019;322: 2411–2421 .doi: 10.1001/jama.2019.19191
- Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, Kleindorfer D, Lakkur S, Howard VJ. La asociación de la edad de la menopausia y la mortalidad por todas las causas y por causas específicas por raza, uso de hormonas posmenopáusicas y tabaquismo. *Representante médico anterior*. 2019;15:100955. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100955
- Dam V, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Groenewold RHH, Peters SAE, Burgess S, Wood AM, Chirlaque MD, Moons KGM, Oliver-Williams C, et al. Asociación de características menopáusicas y riesgo de enfermedad coronaria: un análisis de cohortes de casos paneuropeo. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1275–1285. doi: 10.1093/ije/dyz016
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, et al. Guía ACC/AHA de 2019 sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares: informe del Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica. *Circulación*. 2019;140:e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
- Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC Jr, Howard G, Howard VJ, Kissela B, Levitan EB, Lloyd-Jones DM, Safford MM. Validación de las ecuaciones de riesgo de cohorte agrupadas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *JAMA*. 2014;311:1406–1415. doi: 10.1001/jama.2014.2630
- Song SO, Jung CH, Song YD, Park CY, Kwon HS, Cha BS, Park JY, Lee KU, Ko KS, Lee BW. Proceso de configuración de antecedentes y datos de un estudio poblacional a nivel nacional que utiliza el sistema nacional de seguro médico de Corea. *Diabetes Metab J*. 2014;38:395–403. doi: 10.4093/dmj.2014.38.5.395
- Kim YH, Han K, Son JW, Lee SS, Oh SW, Kwon HS, Shin SA, Kim YY, Lee WY, Yoo SJ. Proceso de análisis de datos de un estudio poblacional a nivel nacional sobre obesidad utilizando la Base de Datos Nacional de Información de Salud presentada por el Servicio Nacional de Seguro de Salud 2006-2015. *J Obes Metab Syndr*. 2017;26:23–27. doi: 10.7570/jomes.2017.26.1.23
- Shin DW, Cho J, Park JH, Cho BL. Programa Nacional de Detección General de Salud en Corea: historia, estado actual y dirección futura, una revisión del alcance. *Precis Futuro Med*. 2022;6:9–31. doi: 10.23838/pfm.2021.00135
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP; la Iniciativa STROBE. Declaración de Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): directrices para informar estudios observacionales. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344–349. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
- OMS/IASO/IOTF. *La perspectiva de Asia y el Pacífico: redefiniendo la obesidad y su tratamiento*. Comunicaciones de salud Australia Pty Limited; 2000. Consultado el 19 de septiembre de 2023. <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>
- Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E. La menopausia prematura se asocia con un mayor riesgo de infarto cerebral en mujeres japonesas. *Menopausia*. 2010;17:506–510. doi: 10.1097/gme.0b013e3181c7dd41
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Asociación de la edad de inicio de la menopausia y el tiempo desde el inicio de la menopausia con resultados cardiovasculares, rasgos vasculares intermedios y mortalidad por todas las causas: una revisión sistemática y un metanálisis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415
- Gong DD, Sun J, Zhou YJ, Zou C, Fan Y. Edad temprana en la menopausia natural y riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas: un metanálisis de estudios observacionales prospectivos. *Int J Cardiol*. 2016;203:115–119. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.092
- Yang L, Lin L, Kartsonaki C, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Xie K, Jin D, Li L, Lv J, et al. Características de la menopausia, años reproductivos totales y riesgo de enfermedad cardiovascular entre las mujeres chinas. *Resultados cualitativos de Circ Cardiovasc*. 2017;10:e004235. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004235
- Helen S, KMVA K, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PHM, Wilson PWF, Pearson PL, Grobbee DE. El riesgo de enfermedad cardíaca determina la edad menopáusica y no al revés. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1976–1983. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.066
- Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, Song Y, Lim JH, Kim HJ, Choi S, et al. Directrices de 2018 para el tratamiento de la dislipidemia en Corea. *Médico Interno J Coreano*. 2019;34:1171. doi: 10.3904/kjim.2019.188.e1
- Al-Kindi SG, DeCicco A, Longenecker CT, Dalton J, Simon DI, Zidar DA. Tasa de prescripción de estatinas en pacientes más jóvenes con dislipidemia grave. *JAMA Cardiol*. 2017;2:451–452. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5162
- Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. La menopausia temprana predice futuras enfermedades coronarias y accidentes cerebrovasculares: el estudio multiétnico de aterosclerosis. *Menopausia*. 2012;19:1081–1087. doi: 10.1097/gme.0b013e3182517bd0
- Hayward CS, Kelly RP, Collins P. Los roles del género, la menopausia y el reemplazo hormonal en la función cardiovascular. *Res cardiovascular*. 2000;46:28–49. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00005-5

32. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE. Niveles de hormonas sexuales y riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. *Circulación*. 2003;108:1688-1693. doi: 10.1161/01.CIR.0000091114.36254.F3
33. Paik JK, Kim JY, Kim OY, Lee Y, Jeong TS, Sweeney G, Jang Y, Lee JH. La Lp-PLA2 circulante y PBMC se asocian de manera diferente con el estrés oxidativo y la inflamación subclínica en mujeres no obesas (estado menopáusico). *Más uno*. 2012;7:e29675. doi: 10.1371/journal.pone.0029675
34. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. La disregulación de los mecanismos antioxidantes contribuye al aumento del estrés oxidativo en la estenosis valvular aórtica calcificada en humanos. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:843-850. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.043
35. Branchetti E, Sainger R, Poggio P, Grau JB, Patterson-Fortin J, Bavaria JE, Chorny M, Lai E, Gorman RC, Levy RJ, et al. Las enzimas antioxidantes reducen el daño al ADN y la activación temprana de las células intersticiales valvulares en la esclerosis de la válvula aórtica. *Trombo Arterioscler Vasc Biol*. 2013;33:e66-e74. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300177
36. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, Stefanick ML, Cochrane B, Scarabin PY, Manson JE. Edad de la menopausia, antecedentes reproductivos y riesgo de tromboembolismo venoso entre mujeres posmenopáusicas: el
- Ensayos clínicos de terapia hormonal de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *Menopausia*. 2014;21:214-220. doi: 10.1097/GME.0b013e31829752e0
37. Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. Un estudio de validación sobre el estado y la edad de la menopausia natural informado en la cohorte E3N. *Maturitas*. 1998;29:99-103. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00020-6
38. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Stason WB, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibilidad y validez del estado menopáusico autoinformado en un estudio de cohorte prospectivo. *Am J Epidemiol*. 1987;126:319-325. doi: 10.1093/aje/126.2.319
39. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, et al. Estrógeno más progestina y el riesgo de enfermedad coronaria. *N Engl J Med*. 2003;349:523-534. doi: 10.1056/NEJMoa030808
40. Choi EK. Investigación cardiovascular utilizando la base de datos nacional de información sanitaria de Corea. *Circo Coreano J*. 2020;50:754-772. doi: 10.4070/kcj.2020.0171
41. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. Cuándo y cómo se debe utilizar la imputación múltiple para manejar datos faltantes en ensayos clínicos aleatorios: una guía práctica con diagramas de flujo. *Método BMC Med Res*. 2017;17:162. doi: 10.1186/s12874-017-0442-1