

INVESTIGACION ORIGINAL

Trayectorias del perfil de lípidos en sangre en mujeres de mediana edad: ¿Importa la menopausia?

Bingjie Wu , médico*; Fanático del Bingbing , médico*; Yanlin Qu, MD; Chunxia Li, MD; Jiahao Chen, MD; Ying Liu, MD; Jiali Wang , MD, PhD; Tao Zhang , MD, PhD; Yuguo Chen, , MD, PhD

FONDO: Sigue siendo controvertido si los cambios de lípidos durante la transición a la menopausia (MT) están más relacionados con la edad o más con la menopausia. Nuestro objetivo fue clasificar a las mujeres en diferentes grupos de trayectoria según el patrón y el nivel de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína B (ApoB), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos y apolipoproteína AI sobre el MT, además de examinar el efecto de los factores relacionados con la MT en los grupos y niveles de trayectoria de lípidos.

MÉTODOS Y RESULTADOS: La cohorte incluyó a 2582 sujetos del Estudio de la salud de la mujer en todo el país. Se determinaron diferentes patrones de trayectoria de lípidos durante la MT utilizando el modelo de mezcla de crecimiento de clases latentes. Los predictores de distintos grupos de trayectoria de lípidos en sangre se determinaron mediante modelos de regresión lineal múltiple y modelos de regresión logística multinomial. Las mujeres se clasificaron en forma de U inversa o en un grupo de trayectoria progresiva en cada medición de lípidos en sangre. Las trayectorias del colesterol total en forma de U inversa, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, la apolipoproteína B, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, el log(TG) y la apolipoproteína AI mostraron una tendencia creciente antes de la menopausia, pero una tendencia decreciente después de la menopausia. Las trayectorias del colesterol total en forma de U, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y la apolipoproteína B comenzaron a aumentar 5 años antes de la menopausia. La edad en la menopausia, la hormona foliculo estimulante, los síntomas vasomotores y el estradiol predijeron la forma y el nivel de los lípidos de las mujeres durante la MT.

CONCLUSIONES: Se identificaron distintas trayectorias lipídicas durante la MT, y la existencia de al menos una trayectoria en cada parámetro lipídico sugirió una contribución de la menopausia. Nuestro estudio destaca la necesidad de una vigilancia temprana y continua de los lípidos durante la MT.

Palabras clave: estradiol ■ hormona estimuladora folicular ■ lípidos ■ estudios longitudinales ■ transición a la menopausia

Dislipidemia es un importante factor de riesgo modificable para la progresión de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas.^{1,2} Actualmente se estima que aproximadamente el 40% de las mujeres adultas en todo el mundo padecen dislipidemia. La edad y el sexo son factores fisiológicos primarios que tienen una fuerte influencia en los niveles de lípidos en sangre.³ Con el aumento de la edad, los niveles de lípidos aumentaron tanto entre hombres como entre mujeres, pero la prevalencia de dislipidemia fue significativamente mayor entre las mujeres de mediana edad que entre los hombres.^{4,5} Esta sugerencia

que la transición menopáusica (MT) puede contribuir sustancialmente a la dislipidemia en mujeres de mediana edad.⁶

Trabajos anteriores sobre la relación entre la MT y los perfiles lipídicos fueron controvertidos. Algunos estudios informan que no hubo cambios en los perfiles de lípidos antes y después de la menopausia, lo que sugiere el posible efecto del envejecimiento cronológico.^{7,8} Varios estudios han revelado una asociación significativa entre la MT y los lípidos, como lo demuestran cambios sustanciales en los perfiles de lípidos.

Correspondencia a: Jiali Wang, MD, PhD, Departamento de Emergencias y Centro de Dolor Torácico, Centro Provincial de Investigación Clínica de Medicina de Emergencias y Cuidados Críticos de Shandong, Hospital Qilu, Universidad de Shandong, Jinan, Shandong, China. Correo electrónico: wangjiali_2000@126.com y Tao Zhang, MD, PhD, Departamento de Bioestadística, Facultad de Salud Pública, Hospital Qilu, Facultad de Medicina Cheeloo, Universidad de Shandong, PO Box 100, 44 Wenhuxi Rd, Jinan, Shandong, China. Correo electrónico: taozhang@sdu.edu.cn

* B. Wu y B. Fan contribuyeron por igual.

Este manuscrito fue enviado a Daniel Edmundowicz, MD, editor invitado, 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.123.030388> Para fuentes de financiamiento y divulgaciones, consulte la página 10.

© 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 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?

- Durante la transición menopáusica se observaron 2 trayectorias para cada lípido, 1 con forma de U inversa y otra con forma de U, creciente o poco estable.
- Las trayectorias lipídicas en forma de U inversa indicaron la contribución de la menopausia.
- Los factores relacionados con la menopausia, incluida la hormona folículo estimulante, el estradiol, la edad en el momento de la menopausia y los síntomas vasomotores, predijeron el patrón y el nivel de lípidos durante la transición menopáusica.

¿Cuáles son las implicaciones clínicas?

- La monitorización continua de los lípidos y los factores relacionados con la menopausia es necesaria durante la transición menopáusica, así como la necesidad crítica de seguir un estilo de vida saludable para el corazón lo antes posible.

Abreviaturas y acrónimos no estándar

FMP	último período menstrual
LCGMM	modelo mixto de crecimiento de clases latente
MONTE	transición menopáusica
CISNE	Estudio sobre la salud de la mujer en todo el país
TC	colesterol total
VMS	síntomas vasomotores

después del último período menstrual (FMP).^{9,10} Matthews et al mostraron una asociación entre la MT y los perfiles de lípidos, y la edad en la menopausia juega un papel importante en los cambios de lípidos durante la MT.¹¹ Sin embargo, con la excepción del estudio de Badon et al, que exploró subgrupos heterogéneos de lípidos en mujeres de mediana edad (no consideró el efecto de la MT), los estudios restantes sólo utilizaron modelos lineales por partes y no examinaron si había diferentes grupos de trayectoria de lípidos sobre la MT. Es posible que estos estudios hayan pasado por alto la existencia de subgrupos de lípidos heterogéneos entre las poblaciones de estudio y que los lípidos pueden ser susceptibles a la menopausia o a factores relacionados con la MT sólo en mujeres con características específicas.

Los factores relacionados con la MT incluyeron disminución de los niveles de estradiol, aumento de los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) y síntomas vasomotores (VMS).¹²⁻¹⁴ Se ha argumentado que la edad en el momento de la menopausia y los factores relacionados con la MT posiblemente afecten los niveles de lípidos.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, ningún estudio ha explorado la relación entre la MT

y trayectorias heterogéneas de lípidos en sangre. Suponemos que los lípidos en sangre en mujeres perimenopáusicas tienen patrones de cambio heterogéneos durante la MT y que los factores relacionados con la MT pueden afectar las trayectorias de los lípidos en sangre.

Utilizando datos de una cohorte comunitaria, el SWAN (Estudio de la salud de las mujeres en todo el país), esta investigación tiene como objetivo identificar las trayectorias de los lípidos en sangre durante la MT y determinar el efecto de los factores relacionados con la MT en los grupos y niveles de trayectoria de los lípidos durante la MT. .

MÉTODOS

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles del autor correspondiente previa solicitud razonable. Parte de los datos de SWAN están disponibles públicamente en <https://www.swanstudy.org>.

Cohorte de estudio

SWAN es un estudio poblacional en curso, multiétnico, multisitio que fue diseñado para caracterizar los cambios psicológicos y biológicos que acompañan a la MT. El diseño del estudio SWAN se describió en detalle anteriormente.¹⁸ En resumen, se inscribieron 3302 mujeres de 42 a 52 años en 7 lugares diferentes de los Estados Unidos durante 1996 y 1997 (Boston, Massachusetts; Chicago, Illinois; Detroit, Michigan; Los Ángeles, California; Newark, Nueva Jersey; Oakland, California). ; y Pittsburgh, Pensilvania). Los criterios para la inscripción en SWAN incluyeron los siguientes: (1) no estar embarazada ni amamantando durante la inscripción, (2) tener un útero intacto y al menos 1 ovario, (3) haber tenido al menos 1 período menstrual en los últimos 3 meses antes de la inscripción, (4) se identificaron como mujeres negras, chinas, japonesas, blancas e hispanas, y (5) sin uso de terapia hormonal.

El estudio SWAN cuenta con hasta 17 seguimientos, y se han hecho públicos la línea base y los 10 primeros seguimientos anuales. En nuestro estudio se incluyeron la línea de base y los primeros 10 seguimientos anuales del estudio SWAN, y se excluyeron las personas a las que les faltaba información sobre los parámetros lipídicos (n = 46) y que tuvieron menos de 3 visitas de seguimiento (n = 674). Después de la exclusión, se inscribieron en el presente estudio 2.582 sujetos adultos con 3 a 7 visitas repetidas (edad media de 45,97 años al inicio del estudio, 14.930 observaciones). Los años de seguimiento tuvieron una media de 6,5 años (rango, 1,2 a 8,5 años). Todos los sujetos incluidos se encontraban en el período perimenopáusico temprano o tardío.

La aprobación de los protocolos del estudio se obtuvo de la junta de revisión institucional de cada sitio, y los participantes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito en cada visita. Anteriormente se publicaron más detalles del protocolo SWAN.¹⁹

Imputación del FMP

Las mujeres en los cuestionarios de referencia y de seguimiento informaron la fecha del primer día de su último período menstrual, y el FMP se determinó retrospectivamente como el primer día del último período menstrual antes de los 12 meses antes de la amenorrea. Sin embargo, la FMP no fue observada en 1232 (37,3%) mujeres debido al uso de hormonas exógenas, histerectomía o no haber alcanzado la menopausia natural. Obtener las fechas del FMP para todos los participantes de SWAN es fundamental para describir los cambios relacionados con la menopausia y generalizar los hallazgos para las mujeres representadas por SWAN. Por lo tanto, utilizamos imputación múltiple para completar las fechas de FMP no observadas haciendo referencia a una gran cantidad de características demográficas longitudinales y de referencia que influyen en FMP en estudios previos. Además, se eligió un método de imputación óptimo basándose en una comparación exhaustiva entre estos cinco métodos de imputación múltiple (coincidencia de medias predictivas, coincidencia de medias predictivas ponderadas, muestra aleatoria de los valores observados, árboles de clasificación y regresión e imputaciones forestales aleatorias). Datos [T1](#) y [Figura S1](#) proporcionar una descripción más completa del proceso de imputación.

Medición de lípidos en sangre

Las muestras de sangre se recogieron después de un ayuno mínimo de 10 horas. Después de la centrifugación, el plasma se separó y se congeló a -80°C , y las muestras se enviaron en hielo seco al Laboratorio de Investigación Médica en Lexington, Kentucky (valor inicial hasta la visita 7) y al Laboratorio de Patología de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, Michigan (visita 8 a 13). Todas las fracciones de lípidos se midieron a partir de plasma tratado con EDTA, utilizando un analizador Hitachi 747-200 en el Laboratorio de Investigación Médica y un analizador químico automatizado ADVIA 2400 (Siemens, Washington, DC) en el Laboratorio de Patología de la Universidad de Michigan. Los índices de laboratorio incluyen colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (ApoB), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos y apolipoproteína AI (ApoA-I). Se realizaron comparaciones entre laboratorios entre los 2 laboratorios para garantizar la comparabilidad.

Covariables

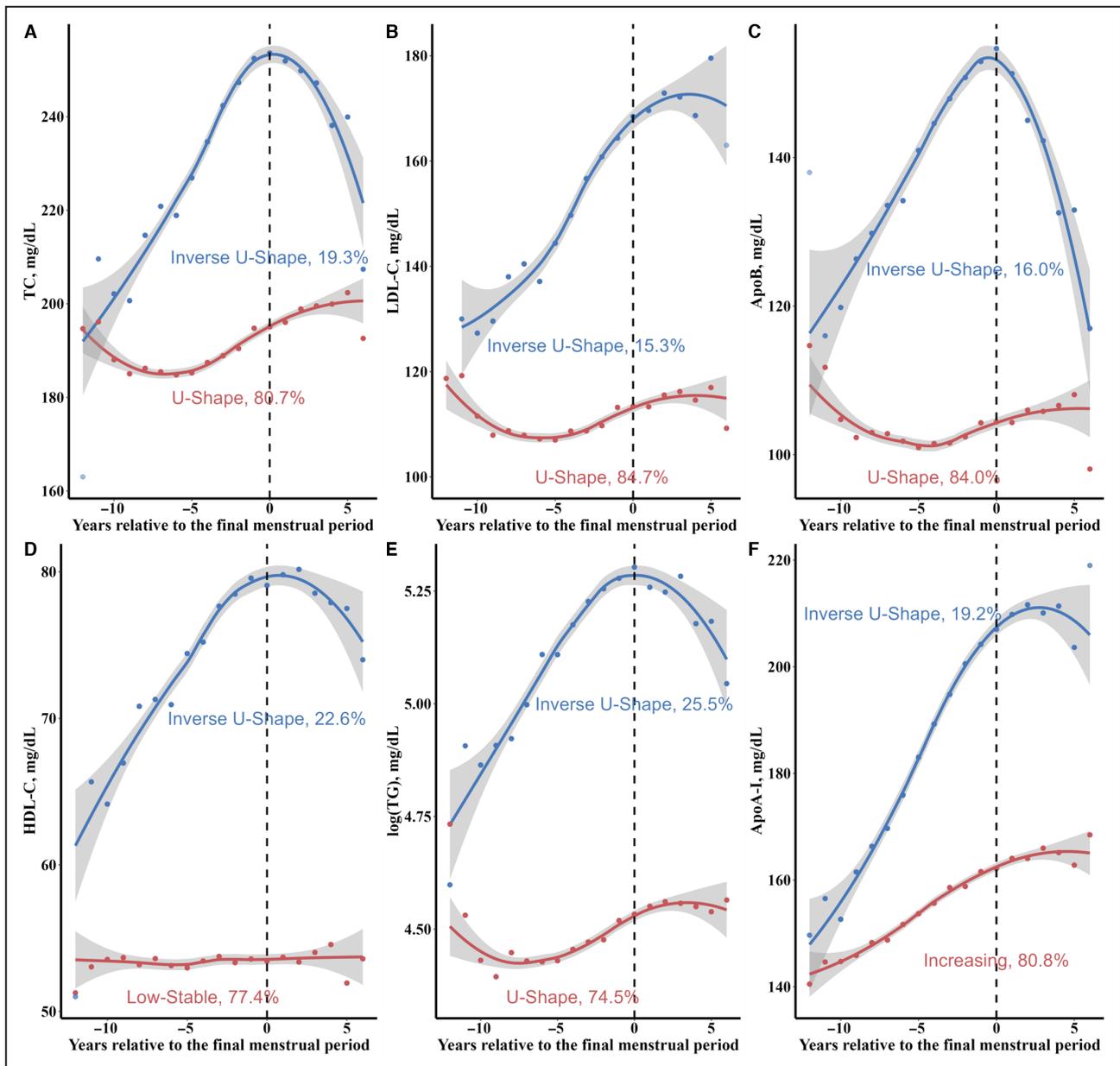
En cada visita se recopiló información sobre raza/etnia, edad, presión financiera, ingresos, educación, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal (IMC), diabetes, estradiol, FSH y VMS. Debido a los cambios dinámicos del estradiol y la FSH durante el ciclo menstrual, el día del ciclo de extracción de sangre (dentro de los 2 a 5 días posteriores al ciclo menstrual o no) se ajustó al analizar estas hormonas. El estatus educativo estaba dividido

hasta niveles inferiores a la escuela secundaria, algo de universidad y un título universitario o superior. El ingreso se definió como $<35\ 000$ dólares por año, entre $35\ 000$ y $75\ 000$ dólares por año y $>75\ 000$ dólares por año. El tabaquismo se clasificó como nunca fumador, exfumador y fumador actual según la sección de consumo de tabaco. El consumo de alcohol se definió como ninguno, <1 trago, 1 a 7 tragos y >7 tragos. El IMC se basó en valores autoinformados y se calculó dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros. Se definió que los participantes tenían diabetes en cualquier visita de seguimiento si tenían 1 o más de los siguientes: (1) nivel de glucosa sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL; (2) diabetes autoinformada; y (3) uso autoinformado de insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales. Todas las hormonas séricas se midieron utilizando el analizador automatizado Automated Chemiluminescent System-180 en el Laboratorio Endocrino de la Universidad de Michigan. El estradiol se midió mediante un inmunoensayo ACS: 180 (estradiol-6) fuera de línea modificado. La FSH se midió mediante un inmunoensayo quimioluminométrico de 2 sitios. Las mujeres que tenían sofocos o sudores nocturnos o tanto sofocos como sudores nocturnos se clasificaron como con VMS. Estradiol, FSH, VMS y diabetes fueron covariables que variaron en el tiempo. Todas las covariables se llevaron a cabo durante la visita inicial.

Análisis estadístico

Para ilustrar el efecto de la MT sobre los cambios en los lípidos en sangre y excluir el efecto del envejecimiento cronológico, las trayectorias de los lípidos en sangre se describieron mejor como una función del tiempo desde FMP, en lugar de la edad. Se utilizó el modelo mixto de crecimiento de clases latentes (LCGMM) para determinar diferentes patrones de trayectoria de TC, LDL-C, ApoB, HDL-C, $\log(\text{triglicéridos})$ y ApoA-I sobre el MT, por separado.²⁰ Las trayectorias de clase latente de los lípidos en sangre se especificaron como funciones del tiempo desde el FMP. Al establecer la medida longitudinal como una función lineal o no lineal de FMP, la expresamos como FMP, el término cuadrático o cúbico de FMP, y atravesamos de 2 a 4 grupos potenciales.²¹ Elegimos el modelo que mejor se ajusta a las trayectorias de los lípidos en sangre de acuerdo con los siguientes criterios: Criterios necesarios, (1) probabilidades posteriores medias altas ($\geq 0,7$); (2) proporción aceptable de la población ($\geq 5,0\%$); y (3) criterio de información bayesiano (BIC) más bajo. Criterios avanzados, (1) conocimiento previo de la investigación; (2) probabilidades medias altas de pertenencia a la clase posterior ($\geq 0,65$); (3) entropía del modelo cercana a 1,0. LCGMM se implementó con el paquete "lcm" (versión 2.0.0) en R (versión 4.1.3). Datos [T2](#) muestra el proceso de montaje detallado del LCGMM.

Después de cada TC, LCGMM determinó el grupo de trayectoria de LDL-C, ApoB, HDL-C, $\log(\text{triglicéridos})$ y ApoA-I, utilizando regresión polinómica ponderada localmente para determinar los puntos de inflexión que rodean el FMP. El cambio en lípidos se calculó antes.



Cifra. Trayectorias de lípidos en sangre durante la transición menopáusica (n = 2582).

Los lípidos en sangre se indicaron como la media de las predicciones del modelo mixto de crecimiento de clases latentes para cada punto temporal dentro de cada grupo de trayectoria. Las trayectorias se representan en líneas continuas, con los IC del 95% sombreados y los puntos representan la media en cada momento. Las etiquetas y el porcentaje de participantes para cada grupo de trayectoria se presentan debajo de las líneas sólidas. A, Colesterol total; B, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; C, apolipoproteína B; D, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; E, log triglicéridos; F, apolipoproteína A-I.

y después de que se estimaran los puntos de inflexión utilizando modelos spline lineales por partes de efectos mixtos. Un modelo spline lineal por partes divide el X-eje en 2 segmentos y ajusta un modelo lineal a cada segmento. Los segmentos lineales están obligados a unirse en los puntos de ruptura. En nuestros modelos, se colocó un nudo en los puntos de inflexión que rodean el FMP, permitiendo diferentes pendientes antes y después de la inflexión. Posteriormente se realizó una prueba de hipótesis lineal utilizando Wald χ^2 pruebas para comparar la diferencia de pendiente antes y después de la

punto de inflexión con la función "linearHypothesis" en el paquete "car" (versión 3.1-2).²² Si hubo una diferencia estadística en la pendiente antes y después del punto de inflexión, indicó una contribución de la menopausia. Además, si no se detectaba ningún punto de inflexión obvio, las pendientes de las trayectorias se estimaban mediante el modelo lineal de efectos mixtos.

La selección de predictores (factores relacionados con la MT) se basó en estudios previos,^{12-14,23} incluyendo raza y origen étnico, IMC, edad de la menopausia, estradiol, FSH,

VMS y diabetes. Utilizando un único LCGMM con la misma especificación (número de grupos de lípidos respectivos y términos de tiempo), estimamos la razón de probabilidades de pertenencia al grupo de trayectoria para las variables iniciales y el coeficiente β del nivel de lípidos para las covariables que varían en el tiempo, simultáneamente. El modelo se ajustó aún más según el tratamiento hipolipemiente y el día del ciclo de extracción de sangre. Además, realizamos análisis de sensibilidad restringidos a mujeres que observaron las fechas de FMP únicamente (N = 1879) o excluimos a personas que recibieron tratamiento hipolipemiente en cualquier seguimiento (N = 2237).

Las características se compararon utilizando la media (DE), la mediana [rango intercuartil] y n (%). En nuestro estudio, todos los análisis se realizaron utilizando R (versión 4.1.3). Las pruebas de hipótesis fueron bilaterales y $PAG < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

El Cifra presenta las trayectorias longitudinales de TC, LDL-C, ApoB, HDL-C, log(triglicéridos) y ApoA-I durante 20 años de la MT para 2582 individuos. Todos los parámetros lipídicos tenían 2 trayectorias distintas y mostraron patrones de trayectoria similares. Las trayectorias en forma de U inversa de TC, LDL-C, ApoB, HDL-C, log(triglicérido) y ApoA-I (en el 19,3%, 15,3%, 16,0%, 22,6%, 25,5% y 19,2% de los estudio) estaban aumentando antes del FMP pero indicaron una fuerte disminución después del FMP. Las trayectorias en forma de U de CT, log(triglicéridos), LDL-C y ApoB (en el 80,7%, 74,5%, 84,7% y 84,0% de la cohorte, respectivamente) mostraron una disminución 5 años antes del FMP y luego aumentaron. La trayectoria creciente de ApoA-I (80,8%) aumentó monótonamente durante el MT. En el grupo de trayectoria de HDL-C de baja estabilidad (77,4%), el nivel de concentración previsto de lípidos persistió en un nivel bajo de 53 mg/dL durante la MT.

Los resultados del proceso de ajuste del modelo de trayectoria de lípidos se muestran en Tablas S1 a través de T6. Atravesamos el LCGMM de 1 clase a 4 clases para curvas lineales, cuadráticas y cúbicas. Se seleccionó un modelo paramétrico cuadrático con 2 clases como el que mejor se ajustaba a todos los parámetros lipídicos según los criterios estadísticos anteriores. Tablas S7 a través de T12 resumir las estimaciones de parámetros LCGMM cuadráticos de 2 clases que mejor se ajustan para todos los parámetros lipídicos, respectivamente. Todos los parámetros fueron estadísticamente significativos ($PAG < 0,05$ para todos). Para ApoB y LDL-C, aunque el modelo cúbico con 2 clases tuvo un BIC más bajo y proporciones más altas con probabilidad posterior $> 0,70$ que el modelo cuadrático, las formas del modelo cúbico con 2 clases fueron diferentes de estudios previos en Figura S2 (El LDL-C mostró un grupo de disminución 7 años antes, y ApoB mostró un grupo de disminución continua, lo que no fue consistente con estudios anteriores).^{10,11}

Por lo tanto, ajustar un modelo cuadrático con 2 clases para ApoB y LDL-C es una opción razonable.

Tablas 1y2yTablas S13 a S16 resumir las características iniciales de las variables del estudio por CT, log(triglicéridos), LDL-C, ApoB, HDL-C y ApoA-I

Tabla 1. Características iniciales de las membresías en los grupos de trayectoria del colesterol total

variables	Inverso Forma de U	Forma de U	PAGvalor
norte	499	2083	
Edad, años	46,35 (2,84)	45,87 (2,68)	<0,001
Raza y etnia, n (%)			
Negro	122 (24,45)	599 (28,76)	
Chino	44 (8,82)	186 (8,93)	
japonés	52 (10,42)	200 (9,60)	
Blanco	260 (52,10)	980 (47,05)	
Hispano	21 (4,21)	118 (5,66)	0.153
Conyugal, n (%)			
Soltero o nunca casado	58 (12,11)	249 (12,55)	
Actualmente casado	323 (67,43)	1342 (67,64)	
Apartado	11 (2,30)	78 (3,93)	
Viudo	21 (4,38)	36 (1,81)	
Divorciado	66 (13,78)	279 (14,06)	0.007
Ingresos, n (%)			
<\$19999	59 (12,22)	253 (12,46)	
\$20000–\$49999	182 (37,68)	658 (32,40)	
\$50 000–\$99999	162 (33,54)	802 (39,49)	
\$100000 o más	80 (16,56)	318 (15,66)	0,069
Humo, n (%)			
Nunca fumé	281 (59,28)	1162 (58,51)	
Ex fumadores	111 (23,42)	516 (25,98)	
Fumadores actuales	82 (17,30)	308 (15,51)	0.406
Bebida, n (%)			
<1 bebidas	55 (12,28)	225 (12,38)	
1 a 7 tragos	78 (17,41)	269 (14,80)	
> 7 bebidas	93 (20,76)	360 (19,80)	
Ninguno	222 (49,55)	964 (53,03)	0,457
Índice de masa corporal, kilogramos/m ²	27,22 (6,35)	28,11 (7,36)	0.013
Diabetes, n (%)	27 (5,41)	98 (4,71)	0.591
Triglicéridos, mg/dL	124,34 (63,93)	102,54 (55,66)	<0,001
Colesterol, mg/dL	221,87 (31,77)	186,87 (29,86)	<0,001
C-HDL, mg/dL	57,54 (14,93)	56,43 (13,52)	0.106
C-LDL, mg/dL	139,14 (28,09)	109,82 (27,86)	<0,001
ApoA-I, mg/dL	154,63 (25,83)	149,45 (23,5)	<0,001
ApoB, mg/dL	129,35 (26,6)	105,27 (25,97)	<0,001
Estradiol, pg/ml	76,58 (88,91)	75,66 (79,66)	0.820
FSH, UI/L	28,19 (28,53)	23,84 (25,21)	<0,001
Edad al FMP, años	52,51 (2,45)	52,54 (2,47)	0,772
Falta de FMP, n (%)	105 (21,04)	598 (28,71)	<0,001

ApoA-I indica apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; FMP, período menstrual final; FSH, hormona foliculo estimulante; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; y LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2. Características iniciales de las miembros del grupo de trayectoria logarítmica de triglicéridos

variables	Inverso Forma de U	Forma de U	PAGvalor
norte	659	1923	
Edad, años	46,2 (2,8)	45,9 (2,7)	0,015
Raza, n (%)			<0,001
Negro	141 (21,40)	580 (30,16)	
Chino	59 (8,95)	171 (8,89)	
japonés	67 (10,17)	185 (9,62)	
Blanco	344 (52,20)	896 (46,59)	
Hispano	48 (7,28)	91 (4,73)	
Conyugal, n (%)			0,183
Soltero o nunca casado	88 (13,97)	219 (11,95)	
Actualmente casado	413 (65,56)	1252 (68,30)	
Apartado	24 (3,81)	65 (3,55)	
Viudo	21 (3,33)	36 (1,96)	
Divorciado	84 (13,33)	261 (14,24)	
Ingresos, n (%)			0,163
<\$19999	90 (13,98)	222 (11,87)	
\$20000-\$49999	229 (35,56)	611 (32,67)	
\$50 000-\$99999	231 (35,87)	733 (39,20)	
\$100000 o más	94 (14,60)	304 (16,26)	
Humo, n (%)			0,001
Nunca fumé	334 (54,13)	1109 (60,17)	
Ex fumadores	158 (25,61)	469 (25,45)	
Fumadores actuales	125 (20,26)	265 (14,38)	
Bebida, n (%)			<0,001
<1 bebidas	71 (12,43)	209 (12,33)	
1 a 7 tragos	63 (11,03)	284 (16,76)	
> 7 bebidas	97 (16,99)	356 (21,00)	
Ninguno	340 (59,54)	846 (49,91)	
Índice de masa corporal, kilogramos/m ²	30,3 (7,1)	27,1 (7,0)	<0,001
Diabetes, n (%)	69 (10,49)	56 (2,92)	<0,001
Triglicéridos, mg/dL	165,19 (70,02)	86,73 (35,55)	<0,001
Colesterol, mg/dL	209,43 (34,48)	188,22 (31,01)	<0,001
C-HDL, mg/dL	48,02 (11,01)	59,6 (13,43)	<0,001
C-LDL, mg/dL	128,29 (30,53)	111,1 (28,82)	<0,001
ApoA-I, mg/dL	144,49 (23,05)	152,49 (24,05)	<0,001
ApoB, mg/dL	128,4 (28,41)	103,59 (24,53)	<0,001
Estradiol, pg/ml	62,93 (70,82)	80,27 (84,43)	<0,001
FSH, UI/L	25,19 (28,45)	24,51 (25,02)	0,562
Edad al FMP, años	52,7 (2,5)	52,5 (2,5)	0,136
Falta de FMP, n (%)	197 (29,89)	506 (26,31)	0,083

ApoA-I indica apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; FMP, período menstrual final; FSH, hormona foliculo estimulante; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; y LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

grupos de trayectoria durante el seguimiento, respectivamente. Las mujeres chinas, japonesas y blancas tenían más probabilidades de estar en el registro en forma de U inversa(triglicéridos),

Grupos de trayectoria HDL-C y ApoA-I. Las mujeres negras tenían más probabilidades de estar en los grupos de trayectoria en forma de U (triglicéridos), HDL-C de baja estabilidad y ApoA-I en aumento. Las mujeres hispanas tenían más probabilidades de estar en los grupos de trayectoria en forma de U inversa (triglicéridos), HDL-C de baja estabilidad y ApoA-I en aumento. No hubo diferencias significativas en raza y etnia entre los 2 grupos de trayectoria diferentes dentro de cada uno de TC, LDL-C y ApoB. No hubo diferencias significativas en los datos faltantes sobre FMP entre ellos, excepto HDL, LDL y TC en [Tabla S17](#).

[Tabla 3](#) demuestra los resultados del modelo lineal de efectos mixtos por partes. El punto de inflexión un año después del FMP se presentó claramente en todas las trayectorias en forma de U inversa (*PAG* para diferencia <0,05, igual que a continuación). La pendiente de las trayectorias en forma de U inversa antes del punto de inflexión fue positiva, mientras que la pendiente de las trayectorias se volvió negativa después del punto de inflexión, en consonancia con la contribución del MT. Además, las trayectorias en forma de U de TC, log(triglicéridos), LDL-C y ApoB mostraron un punto de inflexión significativo 5 años antes de FMP: la pendiente cambió de negativa a positiva. Las trayectorias de HDL-C de baja estabilidad y aumento de ApoA-I no se asociaron con la MT porque mostraron un patrón lineal durante la MT.

[Tablas 4y5yTablas S18 a S21](#) muestran los factores relacionados con MT de las trayectorias TC, log (triglicéridos), LDL-C, ApoB, HDL-C y ApoA-I. Las mujeres que eran mayores (>53 años) en el FMP tenían más probabilidades de estar en las trayectorias log(triglicéridos) y ApoA-I en forma de U inversa que aquellas en el grupo en forma de U (o grupo en aumento para ApoA-I) y mujeres de 51 a 53 años al momento de la FMP. Los individuos que eran más jóvenes (<51 años) en el FMP tenían más probabilidades de estar en las trayectorias de LDL-C en forma de U inversa que aquellos en el grupo en forma de U y las mujeres de 51 a 53 años en el momento del FMP. En relación con el grupo cada vez mayor y las mujeres negras, las mujeres japonesas y blancas tenían más probabilidades de estar en las trayectorias de registro (triglicéridos) en forma de U inversa y ApoA-I; HDL-C y LDL-C tenían menos probabilidades de ser hispanos. En comparación con el grupo en progreso, los individuos que tenían un IMC inicial más alto tenían más probabilidades de estar en las trayectorias de log (triglicéridos) y TC en forma de U inversa; los individuos que tenían un IMC inicial más bajo tenían más probabilidades de estar en las trayectorias ApoA-I, ApoB, HDL-C y LDL-C en forma de U inversa. Una FSH más alta predijo un nivel de lípidos en sangre más alto a lo largo del tiempo en todas las trayectorias de lípidos en sangre, excepto en todas las trayectorias de ApoB log (triglicéridos) y en forma de U inversa. VMS predijo un nivel de lípidos en sangre más alto que el MT en las trayectorias de log (triglicéridos) en forma de U inversa, TC, ApoA-I y HDL-C y en forma de U de TC, ApoB y C-LDL. Un nivel más alto de estradiol predijo un nivel más bajo de lípidos en sangre durante la MT en las trayectorias de LDL-C y ApoB en forma de U. Sin embargo, en todas las trayectorias log(triglicéridos), HDL-C y ApoA, excepto

Tabla 3. Pendientes de lípidos en sangre en segmentos puntuales por grupos de trayectoria

Lípidos en sangre medida	Grupos de trayectoria	norte	Segmentos punto	Pendientes en los lípidos en sangre (IC del 95 %)		PAGvalor por diferencia
				Antes de la inflexión	Después de la inflexión	
Registro de triglicéridos	Forma de U inversa	659	FMP	0,047 (0,043 a 0,051)	- 0,041 (-0,053 a -0,028)	7,01×10 ⁻³⁴
	en forma de U	1923	5 años antes de FMP	0,008 (0,003 a 0,013)	0,02 (0,017 a 0,023)	2,56×10 ⁻⁴
Colesterol	Forma de U inversa	499	FMP	0,038 (0,034 a 0,043)	- 0,013 (-0,026 a 0,000)	1,63×10 ⁻¹¹
	en forma de U	2083	5 años antes de FMP	- 0,401 (-0,862 a 0,061)	1,848 (1,599 a 2,097)	1,75×10 ⁻¹³
ApoA-I	Forma de U inversa	497	1 año después de FMP	5,219 (4,923 a 5,515)	- 1,514 (-3,1 a 0,072)	1,57×10 ⁻¹⁴
	Creciente	2085	N / A	1,831 (1,640 a 2,021)		N / A
ApoB	Forma de U inversa	413	FMP	3,361 (3,010 a 3,712)	- 5,821 (-6,758 a -4,883)	7,64×10 ⁻⁶⁰
	en forma de U	2169	5 años antes de FMP	- 0,754 (-1,024 a -0,484)	0,499 (0,337 a 0,662)	8,08×10 ⁻¹³
HDL-C	Forma de U inversa	584	1 año después de FMP	1,384 (1,272 a 1,495)	- 1,383 (-1,855 a -0,911)	2,40×10 ⁻²⁶
	Baja estabilidad	1998	N / A	- 0,033 (-0,119 a 0,053)		N / A
C-LDL	Forma de U inversa	396	2 años después de FMP	4,598 (4,278 a 4,919)	- 1,535 (-4,116 a 1,047)	6,32×10 ⁻⁶
	en forma de U	2186	5 años antes de FMP	- 0,591 (-0,876 a -0,305)	0,842 (0,678 a 1,005)	3,72×10 ⁻¹⁴

ApoA-I indica apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; FMP, período menstrual final; FSH, hormona folículo estimulante; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; y LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; y NA, no aplicable.

trayectoria logarítmica (triglicéridos) en forma de U inversa, un mayor estradiol predijo un mayor nivel de lípidos en sangre con el tiempo.

Realizamos 2 análisis de sensibilidad que incluyeron los siguientes: (1) restringido a mujeres con FMP observada; (2) excluyeron a las personas que recibieron tratamiento hipolipemiente en cualquier seguimiento. Todos estos análisis de sensibilidad arrojaron resultados similares y conclusiones consistentes (Figuras S3yT4; Tablas S22 a S33).

DISCUSIÓN

En este estudio longitudinal, identificamos 2 grupos heterogéneos de mujeres según trayectorias comunes de TC, LDL-C, ApoB, HDL-C, log(triglicéridos) y ApoA-I durante el MT en la población de Estados Unidos, como se muestra en el Cifra . Determinamos el grupo de trayectoria inversa de TC, LDL-C, ApoB, HDL-C, log(triglicéridos) y ApoA-I en forma de U y el grupo de trayectoria de TC, LDL-C y ApoB en forma de U, que mostró un punto de inflexión alrededor FMP y 5 años antes de la FMP, respectivamente, lo que sugiere el papel de la menopausia en Tabla 3. Investigamos más a fondo el efecto de los predictores en distintos grupos de trayectoria de lípidos en sangre y observamos que los factores relacionados con la MT mostraron una relación significativa con los grupos de trayectoria de lípidos en sangre en Tablas 4y5y Tablas S18 a S21 . La edad de la menopausia después de 51 años predijo las trayectorias de log (triglicéridos) en forma de U inversa y ApoA-I; un nivel más alto de FSH predijo un mayor nivel de lípidos en sangre durante el MT en todas las trayectorias de lípidos en sangre excepto en todas las trayectorias log (triglicéridos) y ApoB en forma de U; VMS predijo un mayor nivel de lípidos en sangre durante el MT en las trayectorias log (triglicéridos), TC y HDL-C en forma de U inversa y trayectorias crecientes de TC, LDL-C y ApoB, y un mayor estradiol predijo un mayor nivel de lípidos en sangre durante el MT. tiempo. Las observaciones de este estudio sugieren que

Los parámetros lipídicos pueden aumentar a un ritmo acelerado durante la MT y enfatizan la importancia de una vigilancia agresiva de los lípidos en sangre y los factores relacionados con la MT en mujeres durante la MT.

Las trayectorias identificadas en este estudio amplían observaciones previas que ignoraban la existencia de subgrupos de lípidos heterogéneos entre las poblaciones de estudio o los efectos de la menopausia. Matthews et al no buscaron identificar grupos de trayectoria de lípidos, pero identificaron el patrón de cambio ligado a la edad de cada mujer en FMP. Encontraron la presencia de puntos de inflexión para TC, log(triglicéridos), LDL-C, ApoA-I y ApoB en el período de 1 año antes y después de la FMP. 10,11 Khoudary et al encontraron que el HDL-C y las partículas HDL totales aumentaron durante la MT, mientras que la ApoA-I comenzó a disminuir durante la perimenopausia. 9Badon et al utilizaron modelos de trayectoria basados en grupos que ajustaron distintas trayectorias de log (triglicéridos), HDL-C y LDL-C por edad, pero ignoraron los efectos de la MT. 7A diferencia de investigaciones anteriores que no intentaron identificar grupos de trayectorias de lípidos durante la MT o ignoraron los efectos de la MT, aplicamos un enfoque de agrupamiento de trayectorias longitudinales, el LCGMM, para observar distintas trayectorias de lípidos en sangre en mujeres con diferentes niveles, patrones. de cambio y asociación con MT y factores relacionados con MT.

Determinamos que la forma de U inversa TC, LDL- Los grupos de trayectoria C, ApoB, HDL-C, log(triglicéridos) y ApoA-I mostraron un patrón lineal por partes con un punto de inflexión cerca del FMP consistente con la contribución de la menopausia, lo cual es consistente con otros estudios. 9-11,15 Curiosamente, determinamos que los grupos de trayectoria en forma de U TC, log(triglicéridos), LDL-C y ApoB presentaron un patrón lineal por partes con un punto de inflexión 5 años antes del FMP, que eran diferentes del perfil de lípidos en sangre de estudios anteriores. estudios que mostraron forma de U inversa o aumento lineal

Tabla 4. Predictores de la membresía y el nivel del grupo de trayectoria del colesterol total durante la transición a la menopausia

variables	Grupo de trayectoria del colesterol.	
	Forma de U inversa	en forma de U
Predictores de pertenencia a un grupo de trayectoria del colesterol, OR (IC del 95 %)		
Raza y etnia		
Negro	Referencia	Referencia
Chino	0,92 (0,26–3,27)	Referencia
japonés	0,32 (0,13–0,83)*	Referencia
Blanco	1,01 (0,80–1,27)	Referencia
Hispano	3,70 (0,84–16,41)	Referencia
IMC basal	1,73 (1,27–2,37)*	Referencia
Edad en la menopausia		
Antes de los 51 años	0,53 (0,24–1,19)	Referencia
entre 51 y 53 años	Referencia	Referencia
Después de 53 años	1,11 (0,61–2,04)	Referencia
Estradiol basal	1,10 (0,78–1,53)	Referencia
FSH basal	1,31 (0,95–1,82)	Referencia
Base vasomotor síntomas	0,94 (0,73–1,20)	Referencia
Dentro de cada grupo de trayectoria, los predictores de los niveles de colesterol a lo largo del tiempo, β (SE)		
Estradiol	0,00517 (0,0542)	0,23073 (0,27184)
FSH	3,09359 (0,91146)*	5,07873 (0,35333)*
vasomotor síntomas	3,08028 (0,66167)*	0,77903 (0,24022)*
Diabetes	– 3,72831 (2,20689)	1,58628 (1,5271)

Modelo ajustado aún más para el tratamiento hipolipemiente y el día del ciclo de extracción de sangre. El IMC indica el índice de masa corporal; FSH, hormona foliculo estimulante; y OR, odds ratio.

*PAG<0,05.

patrones sobre el MT.⁹⁻¹¹ Especulamos que podría deberse a que los niveles de estrógeno comenzaron a disminuir varios años antes de la FMP.²⁴⁻²⁶ y una disminución de los niveles de estrógeno puede provocar un aumento de CT, triglicéridos, LDL-C y ApoB.^{27,28} Este resultado demostró que necesitamos monitorear los perfiles de lípidos de manera más temprana y consistente durante la MT.

El IMC es un factor importante que afecta los cambios de lípidos en mujeres menopáusicas. Matthews et al observaron una tendencia decreciente en los lípidos (CT y LDL-C) después de la FMP en mujeres con mayor peso, lo que sugiere que el peso es un modificador importante de los perfiles lipídicos antes y después de la FMP.¹⁰ Derby et al encontraron una interacción entre el peso inicial y el estado menopáusico con los niveles de lípidos.¹⁵ Curiosamente, el efecto del IMC en nuestro estudio sobre la forma de U inversa de ApoB parece ser consistente con estudios previos, mientras que el efecto sobre TC y LDL-C no lo es.¹⁰ Sin embargo, estudios previos no han considerado subgrupos heterogéneos de lípidos y estábamos más interesados en las características del IMC de poblaciones con diferentes patrones de cambios de lípidos. Nuestro

Tabla 5. Predictores de la membresía y el nivel del grupo de trayectoria logarítmica de triglicéridos durante la transición a la menopausia

variables	Grupo de trayectoria de triglicéridos	
	Forma de U inversa	en forma de U
Predictores de pertenencia al grupo de trayectoria de triglicéridos, OR (IC del 95 %)		
Raza y etnia		
Negro	Referencia	Referencia
Chino	10,18 (5,62–18,41)*	Referencia
japonés	9,53 (5,36–16,96)*	Referencia
Blanco	5,88 (3,91–8,83)*	Referencia
Hispano	13,19 (6,51–26,74)*	Referencia
IMC basal	2,47 (2,07–2,95)*	Referencia
Edad en la menopausia		
Antes de los 51 años	1,08 (0,75–1,55)	Referencia
Entre 51 y 53 años	Referencia	Referencia
Después de 53 años	1,42 (1,06–1,90)*	Referencia
Estradiol basal	0,62 (0,53–0,73)*	Referencia
FSH basal	0,75 (0,65–0,87)*	Referencia
Vasomotor basal síntomas	1,35 (1,18–1,54)*	Referencia
Dentro de cada grupo de trayectoria, predictores de los niveles de colesterol a lo largo del tiempo, β (SE)		
Estradiol	0,00698 (0,00755)	– 0,00872 (0,00435)*
FSH	– 0,00067 (0,00919)	– 0,0109 (0,00583)
vasomotor síntomas	0,01599 (0,00567)*	0,00491 (0,00379)
Diabetes	0,07631 (0,02148)*	0,0859 (0,02564)*

Modelo ajustado aún más para el tratamiento hipolipemiente y el día del ciclo de extracción de sangre. El IMC indica el índice de masa corporal; FSH, hormona foliculo estimulante; y OR, odds ratio.

*PAG<0,05.

Los hallazgos pueden proporcionar nuevos conocimientos sobre la existencia de diferentes patrones de cambios de lípidos en poblaciones con diferentes niveles de IMC.

Estudios anteriores encontraron que a medida que se elevaba el nivel de estradiol, los niveles de HDL-C y apolipoproteína aumentaban, pero los niveles de LDL-C y ApoB disminuían.²⁹⁻³¹ Por lo tanto, el agotamiento de estradiol está potencialmente relacionado con los lípidos en sangre durante la MT, lo que también fue consistente con nuestros hallazgos. Además, también encontramos que el nivel de triglicéridos estaba elevado con estradiol, lo que era diferente de estudios anteriores. De hecho, la mayoría de los estudios anteriores se han centrado en mujeres en edad reproductiva o en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal, sin evaluar los cambios en el estradiol a lo largo del tiempo. Los estudios futuros deberían centrarse en los efectos del estradiol sobre los lípidos sanguíneos en mujeres durante la MT y sus mecanismos.

Pocas investigaciones han evaluado la asociación entre la edad de FMP y los lípidos. Como señalaron anteriormente Matthews et al, en mujeres con una edad mayor en FMP, TC, LDL-C, TG, ApoB y ApoA-I aumentaron durante el MT hasta el FMP y fue seguido por una disminución

en los años posmenopáusicos,¹¹ mientras que O'Keeffe et al encontraron que la edad en FMP no estaba asociada con las trayectorias de los lípidos en sangre a lo largo del MT.⁸ Nuestras observaciones fueron parcialmente consistentes con hallazgos anteriores, de modo que una edad más avanzada en FMP predijo el log (triglicérido) en forma de U inversa y el aumento del grupo ApoA-I. Alternativamente, encontramos que la mayoría de las trayectorias de los lípidos no tenían relación con la edad en FMP, excepto en el caso del log (triglicérido) en forma de U inversa y el grupo ApoA-I. Dado que los estudios previos se han limitado a estudios transversales o han ignorado la potencial heterogeneidad de las poblaciones, utilizamos LCGMM para detectar la existencia de diferentes trayectorias lipídicas durante la MT. Debido a que consideramos subgrupos heterogéneos de lípidos, nuestros hallazgos proporcionan una relación más precisa entre la edad en la FMP y los cambios en los lípidos.

La aparición de VMS constituye una experiencia frecuente y problemática en la mediana edad para la mayoría de las mujeres.^{32,33} Un gran metanálisis mostró que las mujeres que informaron sudores nocturnos tenían niveles más altos de CT en comparación con aquellas que no lo hicieron.³⁴ Thurston informó que los VMS estaban relacionados con niveles más altos de TC, LDL-C, HDL-C, ApoA-I y ApoB.³⁵ Un resultado en SWAN sugirió que los VMS frecuentes estaban asociados con un nivel más alto de LDL-C.³⁶ En cuanto a los mecanismos que vinculan el VMS con los lípidos sanguíneos, actualmente existe mucho debate. Entre ellos, los VMS que reflejan cambios en el entorno hormonal y marcadores inflamatorios elevados podrían ser explicaciones razonables.³⁷⁻⁴⁰ Nuestros resultados son consistentes con estos estudios y los amplían al considerar trayectorias heterogéneas de lípidos, mostrando que VMS predijo un nivel de lípidos en sangre más alto que el MT en el log de forma de U inversa (triglicéridos), TC, ApoA-I y HDL-C y Trayectorias de TC, LDL-C y ApoB en forma de U.

Hasta el momento, se han realizado varios estudios para explorar el papel de la FSH en los procesos fisiológicos y patológicos de otros tejidos y órganos no gonadales.⁴¹⁻⁴³ Incluyendo que la FSH estimula la promoción de la síntesis de lípidos.^{41,43} Varios estudios transversales encontraron que la FSH se asociaba positivamente con el CT y el LDL-C.^{44,45} Nuestros resultados amplían aún más los resultados anteriores al resaltar que la FSH predice niveles más altos de CT, HDL-C, LDL-C y ApoA-I a lo largo del tiempo, independientemente de la trayectoria. Los mecanismos siguen siendo especulativos, pero es probable que el hecho de que la FSH interactúe con sus receptores en los hepatocitos para elevar los niveles circulantes de LDL-C desempeñe un papel importante.⁴⁵ Sin embargo, aún quedan por investigar los mecanismos subyacentes a los efectos de la FSH sobre otros parámetros lipídicos. Se requieren más investigaciones para determinar los posibles mecanismos.

Hay algunas fortalezas y limitaciones de nuestro estudio. La presente investigación es un estudio longitudinal de base poblacional con un tamaño de muestra grande y mediciones repetidas concurrentes de lípidos, sexo endógeno.

hormonas y factores relacionados con la MT. Nos permitió utilizar LCGMM para explorar los perfiles de lípidos durante la MT y vincular los factores relacionados con la MT con distintas trayectorias de lípidos. Por otro lado, nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la FMP no se observó en el 37,3% de las mujeres y no todas las mujeres de la cohorte se habían vuelto posmenopáusicas cuando se analizaron los datos. Por lo tanto, las mujeres que hicieron la transición más tarde (es decir, después del último seguimiento incluido en este análisis) pueden ser diferentes en términos de los patrones de cambios de lípidos. Sin embargo, al excluir a las mujeres en quienes no se observó el FMP, los resultados del análisis de sensibilidad fueron generalmente consistentes con el análisis primario. En segundo lugar, a las mujeres hispanas les faltaron datos sobre lípidos más allá de la quinta visita del estudio debido a razones administrativas, por lo que los resultados de las diferencias raciales/étnicas para las mujeres hispanas pueden estar sesgados. Además, si bien estos hallazgos fueron estadísticamente y potencialmente médicamente significativos, estos resultados se consideraron generadores de hipótesis. Finalmente, solo hemos incluido la línea base publicada y las 10 primeras visitas de seguimiento anuales. Por lo tanto, es posible que se requiera un conjunto de datos completo para una mayor validación.

CONCLUSIONES

En conclusión, identificamos 2 trayectorias de desarrollo distintas de los parámetros lipídicos durante la MT mediante LCGMM, la forma de U inversa y los patrones progresivos. Además, la existencia de al menos una trayectoria en cada parámetro lipídico en sangre sugirió una contribución de la menopausia. Los lípidos en sangre comenzaron a aumentar 5 años antes de la menopausia, lo que enfatiza la necesidad de una vigilancia temprana y continua de los perfiles lipídicos durante la MT. Además, los factores relacionados con la MT, incluidos la FSH, el estradiol, la edad de la menopausia y el VMS, predijeron el patrón y el nivel de lípidos durante la MT. Los estudios futuros deberían centrarse en los mecanismos biológicos del impacto de la MT en el perfil de lípidos en sangre.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de marzo de 2023; aceptado el 18 de septiembre de 2023.

Afiliaciones

Departamento de Bioestadística, Facultad de Salud Pública, Hospital Qilu, Facultad de Medicina Cheeloo, Universidad de Shandong, Jinan, Shandong, China (BW, BF, YQ, CL, JC, YL, TZ); Instituto de Dataología Médica, Facultad de Medicina Cheeloo, Universidad de Shandong, Jinan, Shandong, China (BW, BF, YQ, CL, JC, YL, TZ); Departamento de Emergencia y Centro de Dolor Torácico (JW, YC) Centro Provincial de Investigación Clínica de Medicina de Emergencia y Cuidados Críticos de Shandong (JW, TZ, YC) y Laboratorio Clave de Medicina de Emergencia y Cuidados Críticos de la Provincia de Shandong, Hospital Qilu, Universidad de Shandong, Jinan, Shandong, China (JW, YC).

Expresiones de gratitud

El Estudio de la salud de la mujer en todo el país es un esfuerzo conjunto de muchos investigadores y miembros del personal cuya contribución se agradece. Agradecemos a los participantes de SWAN y a sus familias por el suministro de datos.

Recursos de fondos

Este trabajo fue apoyado por el Programa Nacional Clave de Investigación y Desarrollo (2022YFC2010100), la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (82222064, 81973147), Jóvenes Académicos Distinguidos de la Universidad de Shandong, el Programa Clave de Investigación y Desarrollo de la Provincia de Shandong (2021ZLXG02, 2021SFGC0503), el Taishan Programa de becarios Pandeng de la provincia de Shandong (tspd20181220) y Programa de jóvenes becarios Taishan de la provincia de Shandong (tsqn201812129).

Divulgaciones

Ninguno.

Material suplementario

Datos S1-S2

Tabla S1-S33

Figura S1-S4

Referencias [46-49]

REFERENCIAS

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA. Directrices ESC/EAS de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias: modificación de lípidos para reducir el riesgo cardiovascular: el Grupo de Trabajo para el tratamiento de las dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). *Eur Corazón J*. 2020;41:111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, De Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE. Guía de 2018 de la AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA sobre el manejo del colesterol en sangre: un informe del Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica Clínica. *Circulación*. 2019;139:e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
- Liu HH, Li JJ. Envejecimiento y dislipidemia: una revisión de los mecanismos potenciales. *Envejecimiento Res Rev*. 2015;19:43-52. doi: 10.1016/j.arr.2014.12.001
- Knopp RH, Paramsothy P, Retzlaff BM, Fish B, Walden C, Dowdy A, Tsunehara C, Aikawa K, Cheung MC. Diferencias de género en el metabolismo de las lipoproteínas y la respuesta dietética: base en las diferencias hormonales e implicaciones para las enfermedades cardiovasculares. *Representante Curr Atheroscler*. 2005;7:472-479. doi: 10.1007/s11883-005-0065-6
- Vimalananda VG, Miller DR, Palnati M, Christiansen CL, Fincke BG. Disparidades de género en la terapia hipolipemiente entre veteranos con diabetes. *Problemas de salud de la mujer*. 2011;21:S176-S181. doi: 10.1016/j.wh.2011.04.009
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA. 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
- Badon SE, Gabriel KP, Karvonen-Gutiérrez C, Sternfeld B, Gold EB, Waetjen LE, Lee C, Avalos LA, El Khoudary SR, Hedderon MM. Trayectorias duales de actividad física y lípidos en sangre en mujeres de mediana edad: el estudio de la salud de las mujeres en todo el país. *Maturitas*. 2021;146:49-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.02.002
- O'Keefe LM, Kuh D, Fraser A, Howe LD, Lawlor D, Hardy R. Edad al cese del período y trayectorias de los factores de riesgo cardiovascular a lo largo de la mediana edad y la vejez. *Corazón*. 2020;106:499-505. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315754
- El Khoudary SR, Chen X, Nasr A, Billheimer J, Brooks MM, McConnell D, Orchard TJ, Crawford SL, Matthews KA, Rader DJ. Subclases de HDL (lipoproteínas de alta densidad), contenido de lípidos y trayectorias funcionales durante la transición a la menopausia: estudio SWAN-HDL. *Trombo Arterioscler Vasc Biol*. 2021;41:951-961. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315355
- Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K. ¿Los cambios en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres de mediana edad se deben al envejecimiento cronológico o a la transición menopáusica?. *Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2366-2373. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.009
- Matthews KA, Chen X, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Derby CA, Harlow S, Jackson EA, Thurston RC, El Khoudary SR. Edad en menopausia en relación con los cambios de lípidos y la enfermedad carotídea subclínica a lo largo de 20 años: estudio de la salud de las mujeres en todo el país. *Asociación J Am Heart*. 2021;10:e021362. doi: 10.1161/JAHA.121.021362
- Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen HY, Matthews KA, Harlow S, Sowers M, Finkelstein J, et al. Trayectorias de los síntomas vasomotores y el espesor de la íntima media carotídea en el Estudio de la salud de las mujeres en todo el país. *Ataque*. 2016;47:12-17. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010600
- Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Cambio en la hormona estimulante del folículo y el estradiol durante la transición menopáusica: efecto de la edad en el período menstrual final. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:746-754. doi: 10.1210/jc.2010-1746
- Burger HG, Hale G, Robertson D, Dennerstein L. Una revisión de los cambios hormonales durante la transición menopáusica: centrarse en los hallazgos del proyecto de salud de las mujeres en la mediana edad de Melbourne. *Actualización de reproducción de Hum*. 2007;13:559-565. doi: 10.1093/humupd/dmm020
- Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Cambios de lípidos durante la transición a la menopausia en relación con la edad y el peso: el estudio de la salud de las mujeres en todo el país. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1352-1361. doi: 10.1093/aje/kwp043
- Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L. Cambios relacionados con la menopausia en las lipoproteínas y algunos otros factores de riesgo cardiovascular. *Int J Epidemiol*. 1990;19:42-48. doi: 10.1093/ije/19.1.42
- El Khoudary SR, Thurston RC. Implicaciones cardiovasculares de la transición a la menopausia: hormonas sexuales endógenas y síntomas vasomotores. *Obstet Gynecol Clin*. 2018;45:641-661. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.006
- Sowers MFR, Crawford SL, Sternfeld B, Morganstein D, Gold EB, Greendale GA, Evans DA, Neer R, Matthews KA, Sherman S. SWAN: un estudio de cohorte multicéntrico, multiétnico y comunitario sobre mujeres y la transición a la menopausia. 2000.
- Santoro N, Sutton-Tyrrell K. La canción SWAN: estudio de la salud de las mujeres en los temas recurrentes de la nación. *Obstet Gynecol Clin*. 2011;38:417-423. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.001
- Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimación de modelos mixtos extendidos utilizando clases latentes y procesos latentes: el paquete R lcm. *Software de estadísticas J*. 2017;78:1-56. doi: 10.18637/jss.v078.i02
- Buscot MJ, Thomson RJ, Juonala M, Sabin MA, Burgner DP, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Viikari JS, Raitakari OT, Magnussen CG. Las distintas trayectorias del índice de masa corporal entre niños y adultos se asocian con diferentes niveles de riesgo cardiometabólico en adultos. *Eur Corazón J*. 2018;39: 2263-2270. doi: 10.1093/eurheartj/ehy161
- Fox J, Friendly M, Weisberg S. Pruebas de hipótesis para modelos lineales multivariados utilizando el paquete de automóviles. *rj*. 2013;5:39. doi: 10.32614/RJ-2013-004
- Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Thurston RC, El Khoudary SR. Trayectorias de la presión arterial en mujeres de mediana edad: ¿importa la menopausia? *Res. circular*. 2022;130:312-322. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319424
- El Khoudary SR, Santoro N, Chen HY, Tepper PG, Brooks MM, Thurston RC, Janssen I, Harlow SD, Barinas-Mitchell E, Selzer F. Trayectorias del estradiol y la hormona estimulante del folículo durante la transición a la menopausia y los marcadores tempranos de la aterosclerosis después de la menopausia. *Eur J Anterior Cardiol*. 2016;23:694-703. doi: 10.1177/2047487315607044
- Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, Gold EB, Zheng H, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Agrupación de trayectoria de estradiol y hormona estimulante del folículo durante la transición menopáusica entre mujeres en el estudio de la salud de la mujer en todo el país (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97: 2872-2880. doi: 10.1210/jc.2012-1422
- Huang T, Lin BM, Redline S, Curhan GC, Hu FB, Tworoger SS. Tipo de menopausia, edad de la menopausia y riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño en mujeres posmenopáusicas. *Am J Epidemiol*. 2018;187:1370-1379. doi: 10.1093/aje/kwy011
- Ko SH, Kim HS. Trastornos metabólicos lipídicos asociados a la menopausia y alimentos beneficiosos para las mujeres posmenopáusicas. *Nutrientes*. 2020;12:202. doi: 10.3390/nu12010202
- Kilim SR, Chandala SR. Un estudio comparativo del perfil lipídico y el estradiol en mujeres pre y posmenopáusicas. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1596.
- Maruoka R, Tanabe A, Watanabe A, Nakamura K, Ashihara K, Tanaka T, Terai Y, Ohmichi M. Producción de estradiol ovárico y metabolismo de lípidos en mujeres posmenopáusicas. *Menopausia*. 2014;21:1129-1135. doi: 10.1097/GME.0000000000000221

30. Mesali CL, Tupkovi CE, Kendi CS, Bali CD. Correlación entre el estado hormonal y lipídico en mujeres en menopausia. *Ciencia médica básica bosnia J.* 2008;8:188–192. doi: 10.17305/bjbm.2008.2980
31. Wahl P, Walden C, Knopp R, Hoover J, Wallace R, Heiss G, Rifkind B. Efecto de la potencia del estrógeno/progestágeno sobre el colesterol de lípidos/lipoproteínas. *N Engl J Med.* 1983;308:862–867. doi: 10.1056/NEJM198304143081502
32. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG. Duración de los síntomas vasomotores de la menopausia durante la transición a la menopausia. *JAMA Intern Med.* 2015;175:531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
33. Woods NF, Mitchell ES. Síntomas durante la perimenopausia: prevalencia, gravedad, trayectoria e importancia en la vida de las mujeres. *Soy J Med.* 2005;118:14–24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.031
34. Franco OH, Muka T, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, Kavousi M. Síntomas vasomotores en mujeres y marcadores de riesgo cardiovascular: revisión sistemática y metanálisis. *Maturitas.* 2015;81:353–361. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.04.016
35. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold EB, Sternfeld B, Joffe H, Selzer F, Matthews KA. Síntomas vasomotores y perfiles lipídicos en mujeres en transición a la menopausia. *Obstet Gynecol.* 2012;119:753–761. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824a09ec
36. Nasr A, Matthews KA, Brooks MM, McConnell DS, Orchard TJ, Billheimer J, Rader DJ, El Khoudary SR. Síntomas vasomotores y métricas de subclases de lípidos/lipoproteínas en mujeres de mediana edad: ¿importa el nivel de estradiol endógeno? El estudio auxiliar SWAN HDL. *J Clin Lipidol.* 2020;14:685–694. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.002
37. El Khoudary SR, Brooks MM, Thurston RC, Matthews KA. Subclases de lipoproteínas y hormonas sexuales endógenas en mujeres de mediana edad. *Res de lípidos J.* 2014;55:1498–1504. doi: 10.1194/jlr.P049064
38. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold E, Sternfeld B, Selzer F, Matthews KA. ¿Los síntomas vasomotores están asociados con alteraciones en los marcadores hemostáticos e inflamatorios? Hallazgos del estudio sobre la salud de las mujeres en todo el país. *Menopausia (Nueva York, NY).* 2011;18:1044–1051. doi: 10.1097/gme.0b013e31821f5d39
39. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Pequeñas partículas de lipoproteínas de baja densidad y vasodilatación dependiente del endotelio en mujeres posmenopáusicas. *Atherosclerosis.* 2004;177:329–336. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.005
40. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Lipoproteínas pequeñas y densas de baja densidad como biomarcador de enfermedades ateroscleróticas. *Óxido Med Cell Longev.* 2017;2017:1–10. doi: 10.1155/2017/1273042
41. Cui H, Zhao G, Liu R, Zheng M, Chen J, Wen J. La FSH estimula la biosíntesis de lípidos en el tejido adiposo de pollo al regular positivamente la expresión de su receptor FSHR. *Res de lípidos J.* 2012;53:909–917. doi: 10.1194/jlr.M025403
42. Radu A, Pichon C, Camparo P, Antoine M, Allory Y, Couvelard A, Fromont G, Hai MTV, Ghinea N. Expresión del receptor de la hormona folículo estimulante en vasos sanguíneos tumorales. *N Engl J Med.* 2010;363:1621–1630. doi: 10.1056/NEJMoa1001283
43. Mancinelli R, Onori P, Gaudio E, DeMorrow S, Franchitto A, Francis H, Glaser S, Carpino G, Venter J, Alvaro D. La hormona estimulante del folículo aumenta la proliferación de colangiocitos mediante un mecanismo autocrino mediante la fosforilación dependiente de AMPc de ERK1/2 y Elk-1. *Am J Physiol-Gastrointest Hgado Physiol.* 2009;297:G11–G26. doi: 10.1152/ajpgi.00025.2009
44. Serviente C, Tuomainen TP, Virtanen J, Witkowski S, Niskanen L, Bertone-Johnson E. La hormona folículo estimulante se asocia con lípidos en mujeres posmenopáusicas. *Menopausia (Nueva York, NY).* 2019;26:540–545. doi: 10.1097/GME.0000000000001273
45. Song Y, Wang ES, Xing LL, Shi S, Qu F, Zhang D, Li JY, Shu J, Meng Y, Sheng JZ. La hormona folículo estimulante induce dislipidemia posmenopáusica mediante la inhibición del metabolismo del colesterol hepático. *J Clin Endocrinol.* 2016;101:254–263. doi: 10.1210/jc.2015-2724
46. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Ratonés: imputación multivariada mediante ecuaciones encadenadas en R. *Software de estadísticas J.* 2011;45:1–67. doi: 10.18637/jss.v045.i03
47. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I, Hollenberg SM, El Khoudary SR. La rigidez arterial se acelera un año después del último período menstrual: el estudio SWAN Heart. *Trombo Arterioscler Vasc Biol.* 2020;40:1001–1008. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313622
48. Berlín KS, Parra GR, Williams NA. Introducción al modelado de mezclas de variables latentes (parte 2): análisis longitudinal de crecimiento de clases latentes y modelos de mezcla de crecimiento. *J Pediatr Psychol.* 2014;39:188–203. doi: 10.1093/jpepsy/jst085
49. Ram N, Grimm KJ. Métodos y medidas: modelado de mezcla de crecimiento: un método para identificar diferencias en el cambio longitudinal entre grupos no observados. *Desarrollador de comportamiento internacional J.* 2009;33:565–576. doi: 10.1177/0165025409343765