

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Quelle prise en charge pour prévenir les maladies cardiovasculaires et le vieillissement neurologique ?

G. ANDRÉ *
(Strasbourg)

Résumé

Le vieillissement cardiovasculaire et neurologique est aujourd'hui un problème majeur de santé publique dans les pays « développés ». Les femmes ont une espérance de vie nettement supérieure aux hommes et une grande proportion d'entre elles atteindra le 4^e âge. Elles sont plus volontiers que l'homme affectées par un surpoids qui s'accompagne, le plus souvent, d'autres désordres qu'il est convenu d'appeler syndrome métabolique (SM). Ce syndrome complexe associe obésité (le plus souvent abdominale), hypertension, profil lipidique athérogène et insulino-résistance (souvent associée à un diabète de type 2). Chez la femme, la fréquence du SM s'accroît en ménopause et la carence hormonale le favorise et l'entretient. Dans ce contexte, les mesures hygiéno-diététiques sont fondamentales, elles sont la pierre angulaire de la prévention. Un traitement hormonal substitutif (THS), s'il est prescrit, pourra utilement les épauler mais en aucun cas les remplacer. Nous examinerons d'abord les principaux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (CV), puis de démence. Ces deux affections partagent en fait les mêmes

* 15 Boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

facteurs de risque, ce qui n'est guère étonnant tant le cerveau, pour son fonctionnement, est tributaire d'un bon apport vasculaire. Dans une troisième partie, nous examinerons le rôle des hormones et du THS dans le SM, syndrome qu'il convient d'atténuer pour combattre et les maladies CV et le vieillissement neurologique. Nous ne reviendrons pas sur la notion de fenêtre d'intervention (nécessité de débiter le THS tôt, au moment de la ménopause, pour qu'il soit efficace), ni sur les études cliniques étayant l'effet bénéfique du THS sur le système CV et le système nerveux central (SNC). Ces notions ont déjà été exposées en détail lors des précédentes Journées du CNGOF (décembre 2009) et nous ne pouvons que renvoyer le lecteur à l'article attendant [1].

Mots clés : prévention, maladies cardiovasculaires, vieillissement neurologique, syndrome métabolique, THM

Déclaration publique d'intérêt non communiquée.

1. LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LA FEMME

À travers le monde, plus de 8,6 millions de femmes décèdent de maladie cardiovasculaire (CV) chaque année. En Europe, la mortalité par cardiopathie ischémique chez la femme est de 23 %, alors que seulement 3 % d'entre elles décèdent de cancer du sein.

Selon l'Inter Heart Study de 2004, 9 facteurs sont responsables de 90 % des cas de maladies CV [2]. Ces 9 facteurs sont une dyslipidémie, une hypertension, un tabagisme, le stress, le diabète, l'obésité (spécialement abdominale), l'inactivité, une alimentation pauvre en fruits et légumes, une consommation excessive d'alcool.

La prise en charge des maladies CV commence d'abord par lutter contre ces 9 facteurs, préalable avant la discussion d'un THS.

La dyslipidémie

Chez la femme, au contraire de chez l'homme, un HDL-C bas est le paramètre prédictif le plus important pour un risque de décès CV [3]. Une augmentation de 1 % de l'HDL est associée à une réduction de 3 à 5 % de maladie CV chez la femme *versus* 2 % chez l'homme [4]. Une hypertriglycéridémie est également un facteur de risque plus

important chez la femme que chez l'homme [4]. En prévention secondaire, les hypolipémifiants sont aussi efficaces, voire plus efficaces chez la femme que chez l'homme, mais il n'en est pas de même en prévention primaire où leur intérêt demeure très discuté [5, 6].

L'hypertension artérielle

Une méta-analyse des études prospectives portant sur 1 million d'adultes entre 40 et 69 ans a montré qu'une augmentation de 20 mm de la systolique (PAS) ou de 10 mm de la diastolique doublait le risque de mortalité CV. Chez la femme dans cette même analyse, une PAS > 185 mm Hg comparativement à une PAS < 135 mm Hg multiplie par 3 le risque d'accident CV et d'AVC [7]. Le traitement de l'hypertension artérielle n'est en pratique guère différent pour les deux sexes.

Le tabagisme

La responsabilité du tabagisme dans la survenue d'une athérosclérose n'est plus discutée. Dans la Nurses' Health Study incluant plus de 120 000 infirmières au départ en bonne santé, 4 à 5 cigarettes par jour doublent le risque et 20 cigarettes par jour multiplient ce risque par 6 [8]. Un tabagisme passif régulier augmente le risque de maladies CV de 25 %. Le World Health Report de 2002 estime que dans les pays développés, 12 % de l'ensemble des pathologies et plus de 20 % des affections CV seraient dues au tabagisme [9]. Les femmes, c'est bien connu, ont plus de difficultés à arrêter de fumer en raison de la crainte de prise de poids. Le tabagisme diminue le taux des estrogènes endogènes exposant à un risque de ménopause précoce, qui lui-même est un facteur prédisposant de maladies CV.

Le diabète

Chez les diabétiques, spécialement de type 2, les événements CV sont la première cause de décès. Les femmes diabétiques ont 3 à 5 fois plus de risques de développer une maladie CV comparativement aux hommes [10]. Dans la NHS, la mortalité CV chez les femmes diabétiques est 8,7 fois plus importante que chez les non-diabétiques. De plus, celles qui ont déjà au départ une affection CV ont un risque de décès par infarctus du myocarde (IM) multiplié par 25 [11]. Pour une raison encore mal comprise, les femmes diabétiques développent une pathologie CV très précocement, au même âge que l'homme [12].

L'obésité

À travers le monde, 30 % des femmes sont aujourd'hui en surpoids et 27 % sont obèses (24 % des hommes) [9]. Dans la Nurses' Health

Study, le quartile des femmes avec le poids le plus élevé a un risque de maladies CV $\times 3$, comparativement au quartile le plus bas [13]. L'obésité abdominale présente un risque CV indépendant du BMI et la circonférence abdominale recommandée pour les femmes devrait être, idéalement, inférieure à 80 cm [14]. L'obésité est un déterminant important du SM et la femme est encore d'avantage touchée au moment de la ménopause, comme nous le verrons ultérieurement.

L'activité physique

Dans une étude prospective observationnelle, il a été montré qu'une faible activité physique était associée à une augmentation $\times 4,7$ du risque d'IM et d'AVC [15]. Toujours dans la Nurses' Health Study, deux aspects sont particulièrement importants : une marche rapide apporte le même bénéfice qu'un exercice vigoureux, et les femmes sédentaires qui deviennent actives plus tard dans leur vie ont un bénéfice similaire à celles qui ont toujours été actives [16]. L'activité physique recommandée est au minimum 30 minutes de marche rapide quotidienne [17].

Le stress

Le grand public a tendance à associer le stress psychologique et le stress sévère à un sur-risque d'IM ou d'AVC. Comparativement aux autres facteurs de risque, les variables psychologiques sont plus difficiles à définir et à mesurer objectivement. Les femmes sont particulièrement vulnérables au stress, que ce soit dans leur travail ou leur vie familiale, et le stress familial augmente chez elle le risque CV [18]. Les femmes sont également plus souvent touchées par la dépression et celle-ci est un facteur plus important de risque CV comparativement à l'homme [19, 20]. En fait le stress peut non seulement induire une pathologie CV, mais aussi l'aggraver en influençant l'athérome, la fonction endothéliale, la fibrinolyse, la coagulation et l'inflammation [21].

L'alcool

Une quantité modérée de consommation d'alcool est sans doute protectrice, mais trop boire est délétère [22]. Une consommation modérée d'alcool peut être définie comme un verre standard quotidien pour les femmes, représentant 12 g d'alcool, équivalent à 15 cl de vin.

Le régime alimentaire

Les effets bénéfiques d'un régime méditerranéen avec une quantité appréciable de fruits et de légumes sur le cholestérol total, le LDL

cholestérol, la tension artérielle et l'IM ne sont plus à démontrer [23]. Une étude française de prévention secondaire comprenant 600 hommes et femmes, randomisée avec une diète méditerranéenne *versus* un groupe contrôle sur 27 mois, a trouvé une différence très significative en mortalité et en morbidité CV [RR 0,27 (0,12-0,59)] en faveur du régime méditerranéen bien sûr [24]. La Nurses' Health Study a suivi longitudinalement plus de 84 129 infirmières sur 14 ans. Celles ayant une alimentation et un mode de vie optimum ont un risque d'évènement coronarien RR 0,17 (0,07-0,41), ce risque étant ajusté au principaux facteurs de risque connus [25].

Comme on le voit, la meilleure prévention des accidents CV passe par des mesures hygièno-diététiques aussi simples à mettre en œuvre que difficiles à poursuivre sur une longue durée. C'est, à n'en pas douter la prévention la plus efficace, capable à elle seule, comme nous venons de le voir, d'éviter les $\frac{3}{4}$ des accidents CV.

2. LES FACTEURS DE RISQUE DE DÉMENCE

Faute d'un traitement efficace pour la maladie d'Alzheimer (MA), l'examen des facteurs de risque et leur correction ont une importance capitale. Au moment du diagnostic, autour de 70 ans, c'est trop tard ; c'est entre 40 et 60 ans, à l'âge « mûr » qu'il faut intervenir. Il est des facteurs qu'il n'est pas possible de corriger comme les risques génétiques, l'histoire familiale, mais il en est d'autres qu'il est possible de modifier tels les facteurs vasculaires et métaboliques, l'environnement et le mode de vie.

Les facteurs qu'il n'est pas possible de corriger

La fréquence de l'allèle epsilon 4 de l'ApoE est d'environ 15 % dans la population. La présence de cet allèle confère un risque particulier de maladie d'Alzheimer [26]. Cet allèle est associé à une absorption majorée du cholestérol dans l'intestin et à un cholestérol plasmatique élevé. Sa présence entraîne aussi un risque supplémentaire de maladies CV.

Les enfants des parents présentant une MA ont un risque majoré de 30 % en cas d'atteinte monoparentale et multiplié par 2 ou 3 pour

une atteinte biparentale, comparativement à ceux sans histoire familiale de MA [27]. L'incidence de la MA est 1,5 à 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme [28]. L'augmentation de l'incidence chez la femme coïncide avec la ménopause [29], la carence en estrogène pouvant être impliquée comme le premier facteur sexe-dépendant de MA. Les estrogènes diminuent la formation de bêta-amyloïde (β A) et protègent des effets toxiques de cette protéine [30, 31].

Les facteurs qu'il est possible de corriger

2.1. Les facteurs de risques vasculaires et métaboliques

MA et maladies CV partagent les mêmes facteurs de risque [32]. Parmi ceux-ci, les risques CV et métaboliques sont les plus importants à corriger.

Les facteurs de risques vasculaires à l'âge mûr sont un facteur prédictif très important d'une MA ultérieure. Les mécanismes vasculaires ont un rôle certain, mais encore mal établi dans la pathogénie de la MA, ils peuvent contribuer à l'émergence ou à l'aggravation d'une démence [33].

L'hypertension (HTA) autour de 50 ans est fortement corrélée à un risque de démence ultérieur [34], il en va de même pour une élévation du cholestérol [35].

Une obésité à la cinquantaine ($BMI > 30$) est associée à un risque de MA $\times 3$ et un simple surpoids ($BMI > 25$) à un doublement du risque [36]. Cette association persiste indépendamment des autres facteurs de risque CV et du diabète.

L'étude des données de la cohorte CAIDE (Cardiovascular Risk Factor Aging and Dementia) est particulièrement instructive : la présence de facteurs de risque CV à l'âge mûr est prédictive d'un risque de démence 20 ans plus tard [37]. Kivipelto a établi un score de base comprenant le BMI, la TA systolique et diastolique, le cholestérol total, la consommation de tabac et l'activité physique. Le risque de démence pour les sujets avec le score le plus haut est de 16,4 % il n'est que de 1 % pour ceux qui ont le score le plus bas.

Le diabète confère un risque particulier de MA, particulièrement le diabète de type 2 et l'hyperinsulinémie [38, 39]. La présence d'un diabète avant l'âge de 65 ans s'accompagne d'un risque de MA majoré de 125 % [40]. Outre les problèmes vasculaires liés au diabète, l'hyperinsulinisme majore l'accumulation de la protéine β A [39], l'insuline est en effet dégradée par l'IDE (Insuline Degrading Enzyme) qui est aussi un des principaux régulateur de la β A dans les neurones

et les cellules gliales [41]. Cette enzyme, lorsqu'elle est trop occupée à métaboliser l'insuline, manque pour détruire le surplus de β A.

Diabète et insulino-résistance (IR) sont souvent corollaires d'une obésité ; une perte de poids même modérée de l'ordre de 5 à 10 % peut suffire à réduire le risque de passage d'une simple intolérance glucidique à un diabète vrai et réduire par là le risque de MA [42].

2.2. Les facteurs environnementaux et le mode de vie

De nombreuses études suggèrent un lien entre un mode de vie sain et une réduction du risque de MA. Les facteurs alimentaires favorables rejoignent ceux que nous avons vus pour le risque CV [43]. Une consommation modérée d'alcool et un arrêt du tabagisme sont aussi des facteurs favorables [44]. Pour le SNC s'ajoutent des facteurs plus spécifiques comme l'éducation et la stimulation mentale [45].

L'examen du registre des jumeaux suédois indique que parmi les jumeaux ayant reçu une éducation différente, ceux qui ont une activité mentale stimulante font une MA retardée par rapport à l'autre jumeau [46]. Ceci conduit à la notion de *réserve cognitive* qui sera d'autant plus importante que le cerveau est stimulé de façon continue [47]. Entretenir et maintenir une activité intellectuelle tout au long de la vie est très certainement un facteur préventif de première importance [48].

Il est de même pour l'activité physique également impliquée dans la prévention de la MA [49]. Un groupe d'environ 1 500 sujets ayant une activité physique régulière a été réévalué 20 ans plus tard. Le risque de MA est réduit de moitié par rapport à un groupe plus sédentaire [49].

2.3. Le lien entre régime, exercice physique, TA et cognition a fait l'objet de plusieurs publications récentes

Un surpoids et une HTA sont des facteurs de risques importants de morbi-mortalité CV. Tous 2 sont aussi corrélés à une diminution des performances cognitives [50]. Nous savons que l'exercice physique (EP) s'accompagne d'une réduction modeste de la TA, alors qu'une perte de poids peut faire baisser la TA de façon plus importante [51]. Un article récent indique pour la première fois que l'association régime plus EP et un régime seul peuvent s'accompagner et d'une diminution de la TA, et d'une amélioration concomitante de la cognition [52]. Ce résultat est d'autant plus important qu'une méta-analyse des études cliniques chez des hypertendus n'a pas trouvé d'amélioration cognitive significative avec la réduction de la TA obtenue par les seuls antihypertenseurs [53]... Dans cette étude [52], un régime plus EP a réduit la TA de 14 et 10 mm Hg (respectivement systolique et diastolique), alors qu'elle était réduite de 10 et 8 mm Hg avec le régime seul. L'amélioration concomitante de

la cognition, certes modeste après les 4 mois de la durée de l'étude, portait sur les fonctions exécutives et la mémoire verbale.

Cette petite amélioration est néanmoins importante du fait de l'effet cumulatif de l'HTA et des troubles cognitifs tout au long de la vie [50], et par le fait qu'une altération de la cognition dès la cinquantaine augmente le risque de démence ultérieure [54]. Cette étude [52] est un encouragement fort à promouvoir chez les hypertendus l'association régime et EP, avec l'espoir de maintenir les fonctions cognitives. C'est aussi une incitation à encourager dans la même voie les patientes préhypertensives, particulièrement celles avec un surpoids. Les femmes présentant une préhypertension ne requièrent pas de traitements médicamenteux mais vont présenter un excès d'accident CV dans les 10 ans [55]. Elles tireraient le plus grand bénéfice d'un régime associé à l'EP.

3. LA MÉNOPAUSE, LE SYNDROME MÉTABOLIQUE (SM) ET LE RÔLE DES HORMONES

La prévalence du SM augmente avec l'âge. Aux USA, 40 à 50 % des femmes ménopausées ont un SM [56]. En France, les chiffres sont sans doute inférieurs mais l'obésité et les maladies métaboliques sont en constante augmentation.

Le diagnostic du SM (critères de la WHO) nécessite l'association d'un critère majeur : diabète, insulino-résistance (IR), tolérance anormale au glucose, et de 2 critères mineurs, BMI > 30, TA > 130/> 85 mm Hg ou triglycérides > 150 mg/dl [57].

Les données d'études longitudinales chez la femme montrent une augmentation de la circonférence abdominale et de la masse grasse, débutant déjà quelques années avant la fin des menstruations et corrélées avec l'augmentation de la FSH [58]. Cette augmentation de la graisse abdominale est responsable d'une augmentation des adipocytokines circulantes impliquées dans l'IR et les maladies CV. Chez les femmes ménopausées obèses avec un SM, il y a une augmentation significative de la leptine et de la résistine ainsi qu'une réduction de l'adiponectine [59]. Chez ces femmes la leptine est aussi positivement corrélée à l'IR, au contraire de l'adiponectine, corrélée négativement [59, 60] ; la diminution de cette dernière est particulièrement dommageable, compte tenu de son effet protecteur CV [60].

Le THS peut-il alors avoir un effet bénéfique sur le SM ?

Le poids

Les femmes majoritairement sont persuadées que le THS fait prendre du poids, en fait c'est tout le contraire.

Le THS ne fait certes pas maigrir, mais une méta-analyse a montré que le THS diminue significativement la graisse abdominale : - 6,8 % (- 11,8 % à - 1,9 %) sans toutefois modifier la circonférence abdominale [61]. Comme toujours dans ce type d'étude, les données sont compliquées du fait des différents traitements utilisés... Les estrogènes oraux (EO) ont tendance à augmenter la masse grasse (suppression de l'oxydation lipidique) et à diminuer la masse maigre (diminution de l'IGF-1), au contraire des estrogènes transdermiques (ETd) [62, 63]. Dans une autre étude, l'augmentation de la masse grasse chez les femmes ménopausées est corrélée avec une augmentation de la leptine [64].

Dans une étude randomisée, les femmes ménopausées obèses avec un SM ont été randomisées pour la voie d'administration des estrogènes [65]. Avec les EO, on observe une augmentation de la leptine, l'adiponectine n'étant pas modifiée, alors qu'avec les ETd la leptine ne varie pas, mais l'adiponectine augmente significativement. Dans cette situation il y a donc avantage à prescrire un ETd.

Diabète et insulino-résistance (IR)

Les données concernant l'IR et le THS sont hétérogènes. Il ressort néanmoins que le traitement hormonal (et avant tout les estrogènes) a un effet bénéfique en diminuant l'IR et l'apparition de nouveaux diabètes. Une méta-analyse de tous les essais disponibles montre une réduction de l'IR de 12,9 % (17,1 % à 8,6 %) [61], mais avec des doses élevées d'ECE une majoration de l'IR est observée. Cette méta-analyse trouve un effet légèrement majoré avec EO *versus* ETd. Une petite supériorité dans l'apparition de nouveaux diabètes est également trouvée dans l'étude E3N avec la voie orale [66]. À signaler toutefois que dans cette étude, c'est l'association ETd et progestérone naturelle (PN) qui donne les meilleurs résultats avec une diminution de 33 % d'apparition de nouveaux diabètes.

Les résultats précédents ont été établis chez des femmes en ménopause et en bonne santé. Il ne va pas de même chez celles déjà affectées par un SM : une étude récente montre une aggravation de l'IR avec un EO (E₂ 1 mg), au contraire de la voie transdermique (0,05 mg) [65]. Dans les études randomisées, une diminution significative du nombre de diabète est observée, respectivement 80 et 15 et 14 pour 10 000 femmes par année respectivement pour l'étude HERS, la WHI E+P et la WHI E seul [67].

Signalons enfin que dans nombre d'études chez des femmes diabétiques, une amélioration du contrôle glycémique est observée avec le THS [68, 69].

Coagulation et thrombose

Les femmes ménopausées avec un SM ont un état inflammatoire et un déséquilibre de la coagulation-fibrinolyse. Un niveau élevé de CRP, PAI-1 et fibrinogène est souvent retrouvé, comparativement aux femmes post-ménopausées normales [70]. Les effets du THS sont ici très étroitement dépendants de la voie d'administration. Une réduction de certains marqueurs de l'inflammation est constamment retrouvée (ICAM61, VCAM-1, MCP-1, E-sélectine), mais il y a des effets divergents concernant la CRP et la MMP-9 augmentés avec la seule voie orale [61, 71-75]. Contrairement à l'idée couramment admise, une augmentation de la CRP, qu'elle soit spontanée ou secondaire à un traitement hormonal per os, semble présenter le même risque CV [76].

Pour les paramètres de la coagulation, la voie orale a un effet procoagulant dose-dépendant constamment trouvé [61]. Les travaux français de Scarabin ont montré une neutralité de la voie transdermique sur le risque thrombotique [77, 78], même chez les patientes à risque de thrombose. L'addition à l'ETd d'un progestatif dérivé de la Nor-progesterone semble toutefois augmenter ce risque à la différence des autres progestatifs et de la PN [78]. Une étude anglaise très récente vient faire écho à ces travaux français et ne retrouve pas non plus d'augmentation de risque avec la voie transdermique, au contraire de la voie orale [79].

Lipides et tension artérielle

La différence majeure entre les deux voies d'administration consiste en une augmentation de l'HDL-C et des triglycérides avec la voie orale [61]. Les LDL et la Lp(a) diminuent avec les 2 voies d'administration ; chez les femmes ménopausées avec SM les variations lipidiques sont de faible amplitude et souvent non significatives [65].

Dans une récente méta-analyse [61] le THS s'accompagne d'une réduction de la tension artérielle, certes faible (- 1,7 %) mais significative.

Au total, la prise de poids et l'augmentation de la graisse abdominale observées après la ménopause conduisent à une augmentation de la prévalence du SM.

Dans cette situation, les modifications du mode de vie ont une importance primordiale. Elles sont les plus efficaces pour aider à combattre le surcroît de maladies CV, première complication du SM. Des conseils de régime, des recommandations concernant l'exercice

physique et l'arrêt du tabac sont les mesures à mettre en œuvre en premier [58]. Le traitement hormonal, prescrit pour combattre les symptômes de la ménopause, peut influencer favorablement plusieurs aspects du SM (masse grasse, IR, marqueurs de l'inflammation et lipides) pouvant ainsi contribuer à une réduction des maladies CV et de la mortalité, réduction observée chez les patientes ménopausées mises précocement sous THS [1, 80] (notion de fenêtre d'intervention).

De plus, pour les femmes ménopausées avec un SM, la voie orale apparaît défavorable, pouvant aggraver l'IR, modifier dans le mauvais sens les adipocytokinines, augmentant les MMP-9 et la CRP [72]. Ces deux derniers facteurs sont particulièrement importants dans la genèse de la maladie CV, contribuant à aggraver l'athérome et à favoriser, pour la MMP-9, l'instabilité de la plaque et sa rupture [81]. Tous ces effets défavorables ne sont pas observés avec la voie transdermique chez les patientes ayant un SM.

Il en résulte que chez les femmes à risque, la voie transdermique doit être préférée et peut accompagner, lorsqu'elle est prescrite, les modifications drastiques du mode de vie qui sont absolument nécessaires. Une bonne activité physique peut à elle seule réduire très significativement la CRP et le fibrinogène [82, 83].

Le gynécologue est souvent vécu comme le « généraliste de la femme ». À ce titre il est l'interlocuteur privilégié, voire unique de la femme pour tout ce qui touche à la santé et à la prévention. Avant et au-delà du seul THS, la prévention du vieillissement cognitif et vasculaire doit d'abord conduire à des modifications du mode de vie. Expliquer et convaincre nécessite de la part du gynécologue un peu de temps et beaucoup de conviction. Un travail en réseau avec cardiologues, endocrinologues et neurologues est absolument nécessaire. C'est à ce prix que nos patientes pourront non seulement vivre plus longtemps, mais surtout plus longtemps autonomes et *sans dépendance*. La gériatrie préventive n'a d'autre but que ce vieillissement réussi.

Bibliographie

- [1] Andre G. Œstrogènes et maladie d'Alzheimer : les mécanismes d'action. *Reprod Hum Horm* 1996;9:145-150.
- [2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- [3] Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131(1):32-47.
- [4] JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91(5):v1-52.
- [5] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- [6] Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS *et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):140-6.
- [7] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
- [8] Sarna L, Bialous SA, Jun HJ, Wewers ME, Cooley ME, Feskanich D. Smoking trends in the Nurses' Health Study (1976-2003). *Nurs Res* 2008;57(6):374-82.
- [9] The World Health report 2002. *Midwifery* 2003;19(1):72-3.
- [10] Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes* 1974;23(2):105-11.
- [11] Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG *et al.* The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161(14):1717-23.
- [12] Norhammar A, Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 2008;94(12):1565-70.
- [13] Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333(11):677-85.
- [14] Yarnell JW, Patterson CC, Thomas HF, Sweetnam PM. Central obesity: predictive value of skinfold measurements for subsequent ischaemic heart disease at 14 years follow-up in the Caerphilly Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(10):1546-9.
- [15] Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262(17):2395-401.
- [16] Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW *et al.* A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341(9):650-8.
- [17] Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ *et al.* Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115(11):1481-501.
- [18] Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284(23):3008-14.
- [19] Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-62.
- [20] Sundel KL, Stain-Mahngren R, Andersson A, Aberg-Wistedt A, Schenck-Gustafsson K. High frequency of anxiety and angina pectoris in depressed women with coronary heart disease. *Gend Med* 2007; 4(2):146-56.

- [21] Naqvi TZ, Naqvi SS, Merz CN. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2005; 67(1):S15-8.
- [22] Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(6):829-47.
- [23] Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292(12):1433-9.
- [24] De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-9.
- [25] Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343(1):16-22.
- [26] Sando SB, Melquist S, Cannon A *et al.* APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC Neurol* 2008;8:9.
- [27] Jayadev S, Steinbart EJ, Chi YY, Kukull WA, Schellenberg GD, Bird TD. Conjugal Alzheimer disease: risk in children when both parents have Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65(3):373-8.
- [28] Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(6):736-43.
- [29] Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM *et al.* Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* 2000;54(4):833-7.
- [30] Morinaga A, Hirohata M, Ono K, Yamada M. Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(3):697-702.
- [31] Chang D, Kwan J, Timiras PS. Estrogens influence growth, maturation, and amyloid beta-peptide production in neuroblastoma cells and in a beta-APP transfected kidney 293 cell line. *Adv Exp Med Biol* 1997;429:261-71.
- [32] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137(3):149-55.
- [33] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009;72(4):368-74.
- [34] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-99.
- [35] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137(3):149-55.
- [36] Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007;4(2):103-9.
- [37] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):735-41.
- [38] Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996;39(11):1392-7.
- [39] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(7):1187-92.
- [40] Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009; 58(1):71-7.
- [41] Farris W, Mansourian S, Chang Y *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(7):4162-7.
- [42] Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG. Translating the diabetes prevention program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008; 35(4):357-63.
- [43] Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N *et al.* Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama* 2009;302(6):627-37.
- [44] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.

- [45] Sando SB, Melquist S, Cannon A *et al*. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(11):1156-62.
- [46] Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, Mortimer JA, Berg S, Johansson B. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56(5):P292-300.
- [47] Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47(10):2015-28.
- [48] Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA *et al*. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(6):3440-5.
- [49] Rovio S, Kareholt I, Helkala EL *et al*. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4(11):705-11.
- [50] Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension* 2004;44(5):631-6.
- [51] Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A *et al*. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 170(2):126-35.
- [52] Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA *et al*. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension* 55(6):1331-8.
- [53] McGuinness B, Todd S, Passmore AP, Bullock R. Systematic review: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(1):4-5.
- [54] Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000;57(6):808-13.
- [55] Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension* 2006;48(5):812-4.
- [56] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-36.
- [57] Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2404-11.
- [58] Sowers M, Zheng H, Tomey K *et al*. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):895-901.
- [59] Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):100-4.
- [60] Behre CJ. Adiponectin, obesity and atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(5):449-58.
- [61] Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(5):538-54.
- [62] O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998;102(5):1035-40.
- [63] Ho KK, O'Sullivan AJ, Wolthers T, Leung KC. Metabolic effects of oestrogens: impact of the route of administration. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64(2):170-7.
- [64] Dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003;46(1):59-68.
- [65] Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(6):1669-75.
- [66] De Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A *et al*. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52(10):2092-100.
- [67] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007;14(5):944-57.

[68] Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001;24(7):1144-50.

[69] Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):48-52.

[70] Chu MC, Cushman M, Solomon R, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(5):526 e1-7.

[71] Lacut K, Oger E, Le Gal G *et al.* Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2003; 90(1):124-31.

[72] Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP *et al.* Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8): 3123-30.

[73] Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic-Wysocki I, Seeger H. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal *versus* oral application. *Menopause* 2007;14(6):978-84.

[74] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S *et al.* Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005; 28(7):579-84.

[75] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S *et al.* Different effects of oral conjugated estrogen and

transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006;189(2):436-42.

[76] Kurtz E, Ridker P, Rose L. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein, and cardiovascular outcomes. *Menopause* 2010 Jul 19.

[77] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362(9382): 428-32.

[78] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840-5.

[79] Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 8(5):979-86.

[80] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-77.

[81] Zanger D, Yang BK, Ardans J *et al.* Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1797-802.

[82] Tomez K, Sowers M, Zheng H, Jackson EA. Physical functioning related to C-reactive protein and fibrinogen levels in mid-life women. *Exp Gerontol* 2009;44(12):799-804.

[83] Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350 (9084):1047-59.