



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2025,
Volumen 9, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

REVISIÓN DE LA MENOPAUSIA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

MENOPAUSE REVIEW: A PUBLIC HEALTH ISSUE

Leonor Estela Hernández López

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México

Jorgelina Barrios de Tomasi

Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, México

Ricardo Mondragón Ceballos

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México

Revisión de la Menopausia: Un Problema de Salud Pública

Leonor Estela Hernández López¹

leh1090967@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1742-4603>

Departamento de Etología, Instituto Nacional de
Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Ciudad de México
México

Jorgelina Barrios de Tomasi

jorgelina@uqroo.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-4626-615X>

Departamento de Ciencias Médicas, División de
Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del
Estado de Quintana Roo
México

Ricardo Mondragón Ceballos

mondragonceballos@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3252-8702>

Departamento de Etología, Instituto Nacional de
Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Ciudad de México
México

RESUMEN

La menopausia es el cese de la menstruación por un año continuo, debido a la pérdida de la actividad ovárica que cursa con el decremento de los esteroides sexuales ováricos, el cual, aunado a factores socioeconómicos, contribuyen a la manifestación de los síntomas de la menopausia, que incluyen, entre otros: sofocos, sudoración nocturna, cefaleas, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, incontinencia e infecciones urinarias, aumento de peso, disfunción sexual, ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio, fatiga mental, disminución de la memoria y la concentración. La esperanza de vida ha aumentado significativamente. Por ejemplo, mientras que en la década de 1940 las mujeres vivían en promedio 41 años, hoy alcanzan aproximadamente 87 años. Considerando que la edad promedio de entrada a la menopausia es entre los 49 y 51 años, las mujeres pasan entre 36 y 38 años en una etapa no reproductiva, enfrentando desafíos fisiológicos, emocionales, cognitivos y sociales propios de este periodo. Esta prolongada etapa menopáusica y posmenopáusica representa un importante problema de salud pública que requiere una atención integral y cuidadosa. La presente revisión ofrece un resumen de los principales cambios sistémicos y cognitivos que ocurren en las mujeres durante la menopausia, con el propósito de brindar información actualizada sobre un tema que, hasta hace algunas décadas, había sido poco estudiado.

Palabras clave: menopausia, hormonas sexuales, receptores hormonales, calidad de vida, salud mental

¹ Autor principal

Correspondencia: leh1090967@gmail.com

Menopause Review: A Public Health Issue

ABSTRACT

Menopause is the cessation of menstruation for one continuous year, caused by the loss of ovarian activity and the resulting decline in ovarian sex steroids. This hormonal decline, combined with other socioeconomic factors, contributes to the manifestation of menopausal symptoms. These symptoms include, but are not limited to hot flashes, night sweats, headaches, cardiovascular diseases, osteoporosis, urinary incontinence and infections, weight gain, sexual dysfunction, anxiety, depression, irritability, insomnia, mental fatigue, and decreased memory and concentration. Life expectancy has increased significantly; for example, in the forties, women lived on average up to 41 years of age, while today the average is 87 years. If the average age at which women enter menopause is between 49 and 51 years, they may live an additional 36 to 38 years in a non-reproductive stage. During this time, they may experience physiological, emotional, cognitive, and social challenges associated with menopause, highlighting the importance of addressing it as a public health issue. This review presents a summary of the main systemic and cognitive changes that women experience during menopause, with the aim of providing updated information on a topic that, until a few decades ago, had received little attention.

Keywords: menopause, sex hormones, hormone receptors, life quality, mental health

*Artículo recibido 06 febrero 2025
Aceptado para publicación: 12 marzo 2025*



INTRODUCCIÓN

La menopausia es la terminación de la edad reproductiva en las mujeres y se distingue por la inactividad ovárica durante un año acompañada del cese de los sangrados menstruales y el decremento de los esteroides sexuales (Stefanska et al., 2015).

A pesar de que esta es una fase fisiológica normal propia de la edad, ha persistido un marcado sesgo social negativo. En las culturas tradicionales, el valor excesivo que se da a la maternidad conlleva a muchas mujeres a sentir que pierden su “principal” propósito en la vida (Afridi, 2017), generando ansiedad e irritabilidad (Gracia y Freeman, 2018). Por otro lado, en las sociedades modernas las mujeres son privilegiadas por su juventud y belleza, pues ambas denotan una capacidad reproductiva alta (Singh et al., 2010). Los caracteres sexuales secundarios (considerados como parte de la belleza femenina) están regulados en gran medida por el $17\text{-}\beta$ estradiol (E_2), por lo que tienden a disminuir con la llegada de la menopausia (Opoku et al., 2023), lo que puede generar en las mujeres una sensación de invisibilidad social (Ussher et al., 2015) y provocar repercusiones emocionales importantes.

Bauld y Brown, (2009) y Schnatz et al. (2010) reportaron que el 75% de las mujeres en menopausia experimenta sofocos, sudoración nocturna, cefaleas, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis (Al-Azzawi y Palacios, 2009), incontinencia e infecciones urinarias, aumento de peso y disfunción sexual (Dąbrowska-Galas et al., 2019), ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio. Además, deterioro cognitivo como fatiga mental, disminución de la memoria y la concentración (Reuben et al., 2021).

Asimismo, el efecto del decremento de estrógenos y testosterona (T) propician el trastorno del deseo sexual hipoactivo (falta de deseo sexual, orgasmo o excitación) (Gandhi et al., 2016), que impacta negativamente en las relaciones de pareja, ya que el 75.6% de las mujeres de 51 años (Schnatz et al., 2010) presentan dolor durante el coito por la atrofia, resequedad y pérdida de la elasticidad vaginal (Dąbrowska-Galas et al., 2019). Aunado a esto, el entorno social también juega un papel importante durante la menopausia (Fielder y Kurpius, 2005). Por ejemplo, las mujeres que viven relaciones maritales positivas experimentan menos síntomas concernientes a la menopausia y mayor satisfacción sexual con sus parejas (Fielder y Kurpius, 2005).

Otros factores como un nivel socioeconómico bajo, la falta de pareja, la insatisfacción física, la pérdida de empleo o el deterioro de la salud también contribuyen a la manifestación de los síntomas de la



menopausia (Namazi et al., 2019; Gold et al., 2001; Monteleone et al., 2018). Esto evidencia el carácter multifactorial de la sintomatología, por lo que, antes de recurrir a un tratamiento farmacológico, podría ser fundamental evaluar el entorno en el que viven las mujeres y considerar, como primera opción, modificaciones en su estilo de vida. (Rodríguez-Landa y Cueto-Escobedo, 2017).

La esperanza de vida ha aumentado significativamente a lo largo del tiempo. Por ejemplo, mientras que en la década de 1940 las mujeres vivían en promedio 41 años, en la actualidad su esperanza de vida alcanza los 87 años. Dado que la menopausia suele ocurrir entre los 49 y 51 años, esto implica que las mujeres pasarán entre 36 y 38 años enfrentando no solo patologías somáticas, sino también alteraciones emocionales, cognitivas y sociales derivadas de esta etapa.

Esta revisión presenta un resumen de los principales cambios sistémicos y cognitivos que experimentan las mujeres durante la menopausia, con el objetivo de proporcionar información actualizada sobre un tema que, hasta hace pocas décadas, había recibido poca atención.

Perimenopausia y menopausia

La duración promedio de la perimenopausia o climaterio es de 2 a 8 años (Buckler, 2005). Inicia con la irregularidad de los ciclos ováricos, generada por el decremento del número de folículos primordiales reclutables y la proporción de estos que pueden alcanzar la madurez.

Un folículo está conformado por un ovocito, rodeado por las células de la granulosa y más externamente las células de la teca. En las células de la teca se producen los estrógenos mediante la conversión del colesterol a androstenediona y T, que posteriormente se aromatizan en las células de la granulosa por la citocromo P450 aromatasa a estrona (E_3) y E_2 respectivamente. El decremento de los niveles de estas hormonas junto con la inhibina B, una hormona supresora de la FSH en la fase folicular temprana, reduce la retroalimentación negativa entre el hipotálamo y la hipófisis alterando la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) (Al-Azzawi y Palacios, 2009).

La presencia constante de FSH promueve el reclutamiento de varios folículos y aunque pocos llegan a la madurez, el E_2 que producen colectivamente promueve el crecimiento del endometrio y la menstruación. Así, las mujeres siguen menstruando, no obstante, los ciclos son cada vez más espaciados y las concentraciones de E_2 y progesterona (P_4) más bajas, causando los primeros síntomas: sofocos, irritabilidad e insomnio.



Al agotarse los ovocitos proclives a la ovulación comienza propiamente la menopausia. Ya no ocurre el crecimiento colectivo de folículos y el E₂ disminuye de 190 pg/ml a <30 pg/ml (Shifren y Schiff, 2000). La P₄ ovárica se produce en el cuerpo lúteo. Lógicamente, la inactividad ovárica también propicia la disminución de esta hormona, aunque existen pequeñas cantidades provenientes de las suprarrenales (Taraborrelli, 2015).

En las glándulas suprarrenales se produce la androstenediona que se transforma a estrona (E₃), un estrógeno poco bioactivo que puede convertirse a E₂ por efecto de la 17-β estradiol deshidrogenasa, aunque en un porcentaje bajo (5%) (Blouin et al., 2009).

Los andrógenos en las mujeres mantienen la masa muscular (Smith et al., 2014), la estructura y función del aparato genitourinario (Traish et al., 2018), preservan la libido y la satisfacción sexual (Al-Azzawi y Palacios, 2009; Davis, 2013; Davis y Tran, 2001).

En las mujeres, entre el 60 % y el 70 % de los andrógenos tienen un origen suprarrenal, mientras que el resto proviene de los ovarios (Weber et al., 2000). La dihidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAS) son precursoras de la androstenediona suprarrenal, a partir de la cual se sintetiza la testosterona. Con el envejecimiento, los niveles de estas hormonas disminuyen; sin embargo, este descenso no parece estar directamente relacionado con la transición a la menopausia, ya que la mayor parte de su producción es suprarrenal y no ovárica. En contraste, los andrógenos sintetizados en las células de la teca y la granulosa de los folículos maduros sí disminuyen notablemente durante la menopausia (Shifren y Schiff, 2000).

Se ha postulado que, la reserva ovárica se establece durante el periodo prenatal (Sochocka et al., 2023). Entre las semanas 18 y 22 de gestación, los ovarios embrionarios tienen alrededor de 6 a 7 millones de ovocitos (Holesh, 2023), debido a procesos apoptóticos, al nacer las mujeres cuentan solamente con 300,000 a 400,000 ovocitos. Este número continúa decreciendo, hasta que en la perimenopausia restan unos pocos cientos (Holesh, 2023). Actualmente la presencia de células madre germinales (GSC) de ovario en mujeres en edad reproductiva, ha puesto en duda que la reserva de ovocitos se fije antes del nacimiento (Zolbin, et al., 2021). Si esto es así, y las GSC ováricas están presentes en la adultez, será necesario cuestionar su impacto durante la menopausia (Zolbin, et al., 2021). Hasta el momento aún continúa el debate, por lo que se sigue aceptando que, cuando las mujeres alcanzan la etapa no



reproductiva, ocurre el envejecimiento ovárico que define, no solamente la pérdida del número, sino también la calidad de los ovocitos, ya que se modifica su capacidad para completar la meiosis, la fertilización y sobre todo la esteroidogénesis ovárica.

Los cambios fisiopatológicos ocurridos en la perimenopausia y la menopausia se deben a que las hormonas esteroides ejercen sus efectos mediante receptores que se encuentran distribuidos en varios órganos (Amenyogbe et al., 2020). Aunque la principalmente fuente de esteroides sexuales en las mujeres son los ovarios y, en menor medida, las glándulas suprarrenales, también se sintetizan localmente en el cerebro (Amenyogbe et al., 2020; Ingraham et al., 2022), donde, su papel integrador en las funciones cerebrales, explica por qué las alteraciones en la termorregulación, el estado de ánimo, el sueño y la cognición durante la menopausia tienen un origen predominantemente neurológico.

Además de la deficiencia de hormonas esteroides e inhibina en la menopausia, existe otro mecanismo relacionado con la acción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), el cual está mediado por un grupo de neuronas hipotalámicas conocidas como KNDy, que expresan tres neuropéptidos clave: kisspeptina y neuroquinina B, que estimulan la secreción pulsátil de GnRH, y dinorfina, que la inhibe. Por otra parte, cabe mencionar que también se han identificado receptores para estos neuropéptidos en otras regiones del cerebro y diversos órganos, lo que explica su influencia en el metabolismo óseo, la termorregulación y la conducta sexual, entre otros procesos.

Receptores a estrógenos: mecanismos de acción

Jensen (1958) descubrió el primer receptor a estrógenos (RE). Demostró que las células podían interpretar señales mediante la captación de estrógenos en la circulación al unirse con proteínas receptoras. Explicó que los receptores unidos a los estrógenos migraban al interior del núcleo de la célula para estimular la transcripción génica (Jensen, 1969). Veinte años después, el primer receptor de estrógenos (RE α) fue clonado usando ARN de una línea celular de cáncer de mama humana (MCF-7) (Greene y Press, 1986) y más tarde, se describió la presencia de otro receptor a estrógenos (RE β) (Kuiper et al., 1996), ambos se localizan en el citoplasma de las células.

Filardo y cols. (2012), descubrieron un nuevo receptor transmembranal acoplado a proteínas G1, conocido como el receptor membranar de estrógenos GPER1.



El ER α es codificado por el gen ESR1 localizado en el cromosoma 6 (Jordan et al., 1985). Mientras que ER β es codificado por el gen ESR2 localizado en el cromosoma 14 (Kuiper et al., 1996). Los dos son miembros de una superfamilia de receptores hormonales localizados en el citoplasma de las células blanco, se translocan al núcleo y tienen una interacción directa en regiones específicas del ADN conocidas como “elementos responsivos a estrógenos” (ERE) que regulan la transcripción génica de diversos genes promotores y reguladores (Marino et al., 2006). El receptor transmembranal acoplado a proteína G (GPER1), es codificado por el gen del mismo nombre localizado en el cromosoma 7, y su estructura consiste en siete regiones transmembranales. Tanto su función como su estructura difieren a las de los ER α y ER β .

Los ER α y ER β , se localizan en las neuronas y células de la glía. Regulan la plasticidad y transmisión sináptica, la neurogénesis en el adulto, la reparación del ADN, la captación de glucosa, la formación de dendritas y la mielinización. A su vez diversas neuronas colinérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas responden a la actividad de los estrógenos. Destacando la relevancia de los ER en la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y la corteza cingulada posterior necesarias para el aprendizaje y la memoria (McEwen y Gianaros, 2010). También se demostró la contribución de los estrógenos en la activación de circuitos reguladores de las emociones y la cognición (Del Río et al., 2018). Conforme transcurre el envejecimiento, y las concentraciones plasmáticas de estrógenos bajan, se generan cambios neurológicos asociados a un mayor riesgo de padecer depresión (Schmidt, 2005). Adicionalmente, las mujeres son más proclives a padecer enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, por lo que algunas hipótesis sugieren que los receptores a estrógenos pueden regular el riesgo o la progresión de esta enfermedad (Maioli et al., 2021).

Sofocos

Los sofocos consisten en un aumento repentino y corto (1-5 minutos) de la temperatura con sudoración profusa, enrojecimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, ansiedad e irritabilidad (Gracia y Freeman, 2018), ocurren en promedio 10 al día (Freedman, 2014). Este síntoma prevalece en promedio 4 años, aunque puede prolongarse hasta por 20 (Freedman, 2014). Este es uno de los primeros síntomas de la perimenopausia, lo presentan entre el 68 y 82 % de las mujeres (Freedman y Woodward, 1996).



El decremento de la concentración de E_2 está relacionado con los sofocos. Sin embargo, se demostró que las concentraciones plasmáticas (Aksel et al., 1976), urinarias (Stone et al., 1975) y vaginales (Stone et al., 1975) de E_2 , no se correlacionan positivamente con los sofocos. De hecho, los sofocos cesan después de que se instala la menopausia, que es justo cuando las concentraciones de esta hormona permanecen en los niveles más bajos, por esto se concluye que este síntoma es multifactorial.

Se ha propuesto que el E_2 estimula la producción de serotonina. Durante la menopausia, esta disminuye hasta en un 50 %, causando un aumento de la norepinefrina, un neurotransmisor clave en la regulación de la temperatura. Su acción se ejerce a través de los receptores 2α -adrenérgicos hipotalámicos, cuya modulación depende de los estrógenos. En la menopausia disminuyen estos receptores, aumentando los niveles centrales de norepinefrina, originando alteraciones en la termorregulación y los sofocos (Freedman, 2001).

Otros neuropéptidos que están relacionados a los sofocos son la neuroquinina B (NKB) y la kisspeptina que se expresan conjuntamente en las neuronas hipotalámicas. El E_2 disminuye la sensibilidad a la NKB en el hipotálamo manteniendo estable la temperatura corporal. Los sofocos se explican por un incremento del estímulo de NKB ante la falta de E_2 (Patel, et al., 2024).

La kisspeptina regula la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, en consecuencia, la de LH y FSH. Sin embargo, aún existe controversia sobre la relación entre las alteraciones en la pulsatilidad de LH y la aparición de sofocos. Algunos estudios indican que mujeres con deficiencia de gonadotropinas debido a alteraciones en la síntesis de GnRH presentan tasas de sofocos similares a las de mujeres posmenopáusicas. En contraste, otros estudios han observado que mujeres con amenorrea hipotalámica, quienes presentan niveles bajos de E_2 pero una pulsatilidad de LH conservada, no experimentan sofocos. Esto sugiere que la alteración en los pulsos de LH podría no estar directamente implicada en la aparición de sofocos. Sin embargo, al parecer es el aumento conjunto de NKB y kisspeptina-1, que conlleva un incremento en la liberación de GnRH y una alteración en la pulsatilidad de LH, lo que al parecer podría contribuir a la aparición de síntomas vasomotores (Szeliga, et al. 2018).



Por otra parte, la disminución de E_2 reduce la acción de la dinorfina (KND) en el área preóptica media del hipotálamo, una región clave en la integración de la información termosensorial y en la percepción de los sofocos (Bansal y Aggarwal, 2019).

Asimismo, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) también participa en la manifestación de este síntoma; sin embargo, su efecto se ejerce a través de la activación refleja del sistema nervioso simpático (Oliveira et al., 2019).

En conclusión, la etiología de los sofocos es compleja, ya que involucra múltiples mecanismos además de la disminución de los esteroides sexuales, un proceso que aún continúa siendo objeto de estudio (Freedman, 2014).

Trastornos del sueño

Durante el sueño se consolida el aprendizaje y la memoria, además de la regulación metabólica y hormonal (Proserpio et al., 2020). Por lo que es preocupante que entre el 45 % y el 60 % de las mujeres sufran trastornos del sueño durante la menopausia (Tandon et al., 2022). El sueño depende de un proceso homeostático y otro circadiano. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo regula el circadiano a través de conexiones neuronales y el efecto de hormonas y neurotransmisores.

El E_2 es un modulador de los receptores adrenérgicos. La noradrenalina y la serotonina tienen funciones complementarias, pero opuestas. La noradrenalina es excitadora y su actividad está regulada por la serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), ambos inhibitorios. Los tres neurotransmisores son medulares en la regulación del sueño (Tandon et al., 2022). La norepinefrina disrumpe el sueño por eso cuando el E_2 decrece, los receptores adrenérgicos se activan y la norepinefrina genera insomnio. Mientras que la acción de GABA no está mediada por el E_2 , pero sí por la P_4 (Tandon et al., 2022), ésta estimula la producción de los receptores del GABA asociados al sueño de ondas lentas (NREM) a través de los receptores a benzodiazepinas (Eichling y Sahni, 2005), al disminuir la P_4 también disminuyen las concentraciones de GABA, evitando su acción inhibitoria sobre la norepinefrina, provocando trastornos del sueño por esta vía.

La melatonina regula el ciclo sueño-vigilia. Con la edad, las concentraciones de melatonina disminuyen provocando trastornos como, aumento en la latencia del sueño y despertares frecuentes (Tandon et al.,



2022). Sin embargo, las variaciones de las concentraciones de esta hormona no parecen estar asociadas a la menopausia (Han et al., 2019).

Enfermedades cardiacas

Durante la menopausia las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (Nkonde-Price y Bender, 2015; Polimanti et al., 2016). Se argumenta que los estrógenos, particularmente el E₂, funciona como cardioprotector de diferentes formas, dependiendo a cuál de sus receptores se una. Por ejemplo, al activar los RE α , los estrógenos inhiben la hipertensión generada por la angiotensina II (Aryan et al., 2020). Si activa los RE β , disminuye la presión arterial y la vasoconstricción mediando el efecto del óxido nitroso (Aryan et al., 2020). Pero si su acción es por los GPER1, reduce la presión arterial, la proliferación y migración de células de músculo liso arterial, además de actuar a través de la facilitación de la vasodilatación rápida (Aryan et al., 2020).

Concerniente al efecto del E₂ como inhibidor de la arterioesclerosis, Palmisano y colaboradores (2017) demostraron que el E₂ puede actuar mediante los RE α en los hepatocitos para evitar el transporte de colesterol y la acumulación de lípidos arteriales. Asimismo, el E₂ actúa a través de los GPER1, inhibiendo la proliferación de células del músculo liso de las arterias coronarias por el bloqueo de la progresión del ciclo celular, inhibiendo el estrechamiento de la luz arterial.

Los ejemplos mencionados anteriormente son, quizá, los efectos más importantes que tiene los estrógenos como protectores del sistema cardiovascular. Sin embargo, existen otros aún por comprobar.

Cambios en el metabolismo y el peso

El aumento de peso durante la menopausia es uno de los mayores malestares, tanto por el efecto sobre el aspecto físico como en la salud. La prevalencia de la obesidad en las mujeres menopáusicas es mucho mayor que en las mujeres antes de la menopausia, independientemente de la edad, el origen geográfico o el consumo de tabaco (Freeman et al., 2010; Monteleone et al., 2018).

A partir de los 40 años, las mujeres incrementan su peso a razón de 2.1 kilos cada 3 años (Monteleone et al., 2018). Ese aumento de peso se debe a la deposición de grasa visceral, la cual genera un mayor riesgo de salud que la grasa subcutánea (Monteleone et al., 2018).

Sin embargo, se ha probado que entre mayor es el índice de masa corporal (IMC) de las mujeres en edad reproductiva, entrarán más tardíamente a la menopausia que las mujeres con un IMC normal o bajo.



Esto es porque en el tejido adiposo ocurre la transformación de androstenediona a E_3 y las concentraciones constantes de esta hormona pueden retrasar la entrada a la menopausia (Tao et al., 2015). Esta información es controversial porque en otro estudio Li y colaboradores (2021) demostraron que mujeres con sobrepeso u obesidad central tienen más riesgo de menopausia precoz (45 a 49 años o antes) (Li et al., 2021). Explican que las concentraciones constantes de estrógenos en el tejido adiposo generan una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada disminuyendo las concentraciones de FSH y con esta la secreción de E_2 ovárico (Voedisch, et al., 2021).

Freeman y colaboradores argumentan que, durante la menopausia, se puede metabolizar E_2 en la grasa corporal a partir de la aromatización de T. Reportan que las concentraciones de esta hormona en las mujeres menopáusicas con IMC alto son mayores que en las que su IMC es normal (Freeman et al., 2010).

Independientemente de la influencia de la grasa corporal antes de la menopausia, que es un tema aun debatible, existe una correlación positiva entre el IMC y el decremento del E_2 ovárico en mujeres en esta etapa. La ausencia de E_2 se asocia con la transición del cuerpo ginoide a androide, por la acumulación de grasa abdominal y visceral (Opoku et al., 2023). Este cambio afecta el metabolismo de los lípidos, el consumo de energía, la resistencia a la insulina y aumentan los riesgos para la salud (Opoku et al., 2023; Stachowiak et al., 2015). Entre los problemas más graves por sobrepeso y obesidad en las mujeres en esta etapa, es el riesgo de enfermedades cardíacas, pues se suma la pérdida del efecto cardioprotector de los estrógenos. Además, el síndrome metabólico que pueden experimentar las mujeres con obesidad o sobrepeso por la acción de sustancias proaterogénicas como adipocitocinas (leptina y resistina), citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa), interleucina-6 (IL-6) factores protrombóticos y factores vasoconstrictores (angiotensina II) incrementan el riesgo de padecer diabetes tipo II y cáncer de mama durante la menopausia (Stefanska et al., 2015).

Osteoporosis

La formación de tejido óseo depende de la acción coordinada de la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y los esteroides sexuales, especialmente la testosterona y el estradiol son fundamentales para mantener la salud ósea. Se



calcula que aproximadamente el 25% de las mujeres menopaúsicas pierden alrededor del 25% de su masa ósea, pero este porcentaje puede incrementarse hasta el 40% (Ji y Yu, 2015).

La disminución de los estrógenos circulantes altera el ciclo normal del recambio óseo, lo que provoca que la cantidad de minerales reabsorbidos, principalmente calcio (Ca^{2+}) y fósforo (P), supere la cantidad depositada, generando una pérdida neta de masa ósea (Ji y Yu, 2015).

Uno de los mecanismos involucrados en la reducción de la absorción ósea es que los estrógenos disminuyen la sensibilidad a la hormona paratiroidea, resultando en el aumento en la producción de calcitonina y el incremento de la pérdida de calcio de los huesos.

La ausencia de estradiol potencia la acción del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL), promoviendo la diferenciación y activación de los osteoclastos, lo que incrementa la resorción ósea. Simultáneamente, la disminución estrogénica inhibe la expresión de la semaforina-3A, una proteína que limita la resorción ósea y estimula la osteogénesis. Por último, el déficit estrogénico induce la apoptosis de los osteoblastos, lo que acelera la pérdida de masa ósea y compromete la homeostasis del tejido esquelético.

Por otra parte, la presencia de receptores a kisspeptina en los huesos, indica que al parecer tiene un efecto en la osteoblastogénesis y la inhibición de la actividad osteoclástica (Mills et al. 2024). Sin embargo, aún no se ha esclarecido por completo el mecanismo de acción de este neuropéptido en el metabolismo óseo. Lo único que hasta el momento se ha observado en la práctica es que la administración de kisspeptina-54 vía intravenosa por 90 minutos en hombres, incrementa los niveles de osteocalcina y osteocalcina carboxilada, esta última involucrada en la remodelación ósea (Comninou et al. 2022). A raíz de estos hallazgos, la kisspeptina se está considerando como una opción terapéutica para prevenir y tratar la osteoporosis en mujeres menopaúsicas.

Alteraciones cognitivas durante la menopausia

Los estrógenos junto con la P_4 y sus metabolitos, además de los neuroesteroides son neuroprotectores que actúan a través de los receptores distribuidos en el encéfalo, donde coordinan las señales para regular el flujo sanguíneo, el metabolismo, la inflamación y los procesos oxidativos (Green y Simpkins, 2000).

Los niveles hipuestrogénicos en las mujeres las hacen más proclives a daños cerebrales, desórdenes afectivos y condiciones neurodegenerativas como el Alzheimer. Asimismo, la transición a la menopausia



está asociada con una disminución del volumen de la materia gris y el metabolismo de la glucosa, así como al incremento de placas β -amiloides, un marcador muy conocido del Alzheimer.

En un estudio por imágenes realizado por Mosconi y colaboradores (2021), los autores señalan que conforme progresa la menopausia, hay un aumento progresivo de RE que provoca daño cerebral, perfusión tisular y alteraciones del metabolismo energético. Estos daños se reflejan en cambios en la libido, estado de ánimo y modificaciones en la cognición.

Los estrógenos regulan la expresión de sus propios receptores en el cerebro; sin embargo, otros factores también modulan la transcripción del ARNm del RE α (Arevalo et al., 2015; Mosconi et al., 2021), por ejemplo, el E₂ se produce en el ovario, pero la esteroidogénesis cerebral es regulada independientemente de la periférica y los niveles de esteroides plasmáticos no reflejan directamente los de los esteroides cerebrales. Es más, se ha demostrado que después de una ooforectomía en ratas, el cerebro nivela los esteroides *in situ* como una adaptación compensatoria en respuesta a la disminución plasmática (Arevalo et al., 2015; Mosconi et al., 2021).

Aunque la actividad de la aromatasa se reduce con la edad, el cerebro puede sintetizar E₂ por estrés neurológico, por lo que es posible que durante el climaterio se dispare esta respuesta. Asimismo, la conversión de E₃ a E₂ y su unión a los RE α , podría explicar el incremento de la densidad de ER como respuesta a la pérdida de estrógenos ováricos (Arevalo et al., 2015; Mosconi et al., 2021).

Mientras más temprano se desarrolla la menopausia, más aumenta el riesgo de la disminución de sus funciones cognitivas (Shieu et al., 2023). Además, las alteraciones del sueño por sí mismas en esta etapa, también se asocian con una disminución en la respuesta cognitiva adecuada (Shieu et al., 2023).

Por otra parte, las mujeres premenopáusicas sometidas a ooforectomía tienen mayor posibilidad de sufrir depresión y demencia un tiempo después de la intervención quirúrgica (Chen et al., 2013; Gazzuola Rocca et al., 2019; Parker et al., 2009), sugiriendo que la menopausia forzada por la remoción de los ovarios tiene un efecto importante en la salud mental (Maioli et al., 2021).

Síndrome genitourinario de la menopausia

Este síndrome incluye resequedad vaginal, irritación y ardor vulvar, dolor al coito y urgencia de orinar, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario.



En edad reproductiva los RE α y β están presentes en la vagina, el vestíbulo vulvar, el trígono vesical, las neuronas autónomas y sensoriales de la vagina y la vulva (Pelletier y El-Alfy, 2000). Mientras que, en mujeres menopáusicas sólo se pueden detectar los RE β .

Los estrógenos a través de los RE α mantienen la proliferación del epitelio vaginal y la lámina de tejido muscular. Asimismo, tienen un efecto vasoactivo que incrementa el flujo sanguíneo en el epitelio vaginal y las glándulas de Bartolino manteniendo la lubricación (Gandhi et al., 2016). Aunado a esto, el E₂ está también involucrado en la producción de fibras de colágeno, que al disminuir contribuye al adelgazamiento y rigidez de las paredes vaginales, de la vejiga y la uretra, provocando dispareunia e incontinencia por la disminución del umbral uretral y la falta de presión al cierre del esfínter. La proliferación epitelial también es necesaria para la síntesis de glucógeno que se hidroliza a glucosa y favorece la población bacteriana normal (Hummelen et al., 2011). Las bacterias convierten la glucosa en ácidos, láctico y acético, para mantener el pH ácido y evitar la proliferación de patógenos y la resequedad vaginal (Thornton et al., 2009). Todo este mecanismo se disrumpe por la falta de E₂ presentándose infecciones vaginales recurrentes.

Sexualidad durante la menopausia

La menopausia es un proceso difícil de sobrellevar, pues implica una serie de cambios físicos, fisiológicos, emocionales y sociales que afectan las actitudes y el comportamiento sexual (Nappi y Lachowsky, 2009). Especialmente los cambios en el tracto genitourinario impactan en la calidad de su vida sexual y la de sus parejas (Dennerstein et al., 2001; Dennerstein, 2000). Sin embargo, la falta de deseo sexual también puede tener implicaciones importantes.

Un estudio realizado en 29 países, con 27500 hombres y mujeres, de entre 40 y 80 años para evaluar la importancia del sexo y la prevalencia de la disfunción sexual, muestra que el 82% de los hombres y el 76% de las mujeres afirman que “una vida sexual satisfactoria es esencial para mantener una relación”; 65% de los hombres y 57% de las mujeres no estuvieron de acuerdo con la afirmación de que “las personas mayores ya no quieren sexo” (Nicolosi et al., 2004).

La disfunción sexual incide en una mala calidad de vida en ambos sexos, pero los resultados negativos son ahora más graves en mujeres que en hombres porque a partir del uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 para tratar la disfunción eréctil, más mujeres menopáusicas enfrentan parejas con



una mejora en su actuación sexual y un interés renovado por la sexualidad (Barnett et al., 2012; Potts et al., 2003). En contraste, las mujeres refieren constantemente la falta de interés sexual debido a la incapacidad de alcanzar el orgasmo, la falta de lubricación o la dificultad para experimentar el sexo placentero por dispareunia (Nicolosi et al., 2004), todos estos problemas generados por la disminución de las hormonas sexuales en la menopausia. Sin embargo, solamente el 7% de las mujeres acuden al médico para tratar la falta de deseo sexual (Obermeyer et al., 2005).

Hoy en día se está estudiando el efecto que tiene la kisspeptina en el deseo sexual en humanos en respuesta a estímulos eróticos. Al parecer, ante la administración de kisspeptina-54, aumenta la actividad del cíngulo anterior y posterior, así como de la amígdala, estas regiones están involucradas con el estímulo sexual y la amígdala además con procesos emocionales, sin embargo, las investigaciones aún están en proceso.

Por otra parte, durante la menopausia se puede presentar hipertensión, sobrepeso, diabetes, depresión, enfermedades neurológicas, incontinencia e infecciones urinaria y osteoporosis, que también inciden en la función sexual. Estas enfermedades tienen un efecto directo en el tracto reproductor femenino, por ejemplo, la falta de flujo sanguíneo en los genitales disminuye la vasodilatación vulvovaginal e inhibe el engrosamiento de los labios mayores y menores, ambas estructuras se relacionan con la excitación sexual disminuida (Nascimento et al., 2013). El sobrepeso y la diabetes reducen la energía, distorsionan la imagen corporal y generan alteración vaginal (Ambler et al., 2012).

Otro disparador de la disfunción sexual es el estrés por carencias económicas. Varios estudios han mostrado que una economía restringida disminuye el deseo sexual (Cain et al., 2003).

Es importante que las mujeres conozcan que otros aspectos, además de los fisiológicos pueden estar implicados en la disfunción sexual.

Un estilo de vida saludable, usar medicamentos para contrarrestar las enfermedades que contribuyen a la disfunción sexual y terapia de reemplazo hormonal, en los casos que sea posible, puede mejorar la calidad de vida de las mujeres en esta etapa.

Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia

Desde los años 70, la terapia hormonal de reemplazo se usó para revertir los efectos de la menopausia (Cagnacci y Venier, 2019). El uso fue indiscriminado hasta que surgió un reporte de la relación directa



de la administración de estrógenos con el incremento del cáncer cervicouterino (Cagnacci y Venier, 2019). Más adelante, se demostró que, si se administraba una dosis más baja de estrógenos, el riesgo de cáncer disminuía.

Desafortunadamente en 2002 “La Iniciativa de Salud de la Mujer” avaló algunos trabajos que postulaban que el riesgo de enfermedades coronarias y cáncer de mama incrementaban con la terapia hormonal (Rossouw et al., 2002). Esta información se popularizó, causando pánico entre las mujeres, por lo que los médicos dejaron de recomendarla.

Sin embargo, en 2004 un nuevo artículo demostraba que las mujeres histerectomizadas a las que se les daba terapia de estrógenos sin P₄ no mostraban mayor riesgo de padecer cáncer de mama y los ataques cardíacos eran mínimos, y sí se evitaba la osteoporosis, el cáncer de colon y otras enfermedades cardiovasculares (Anderson, 2004). Otros estudios también hicieron patente que esta terapia es benéfica porque disminuye la tasa de mortalidad por afecciones cardíacas, demostrando que los implantes transdérmicos de estrógenos reducen el riesgo de trombosis comparado con los medicamentos orales (Anagnostis et al., 2022; Sochocka et al., 2023). Aun así, las mujeres siguen reticentes a usar hormonas para tratar la menopausia sin importar que los beneficios pueden ser mayores que los riesgos.

Es importante aclarar que los estrógenos no provocan cáncer mamario *de novo*, aunque podrían tener un efecto promocional, pero no cancerígeno sobre las células tumorales ocultas y este efecto podría ser mayor con una terapia combinada de estrógenos y progestágenos (Cagnacci y Venier, 2019). Es por esto por lo que, las mujeres en las que se detectan las mutaciones BRCA1 o BRCA2 responsables de generar cáncer mamario, ovárico y otros tipos de cáncer (Powell et al., 2020), no son candidatas para usar la terapia de reemplazo.

Con respecto al cáncer endometrial, existe evidencia de que el riesgo de este cáncer disminuye al administrar una terapia combinada de E₂ y P₄. Algunos autores mencionan que esta aseveración depende del tipo de progestágeno que se utilice. Sin embargo, otros estudios demostraron que la progestina, el acetato de noretisterona y el acetato de medroxiprogesterona, no difirieron en su protección contra el cáncer de endometrio (Beral, V. Bull, D. Reeves, 2005; Jaakkola et al., 2011).

Por otra parte, en cuanto a las habilidades cognitivas el resultado de la terapia de reemplazo es un poco más complejo. Al parecer, existe una “ventana de oportunidad” para reducir el detrimento de las



habilidades cognitivas e inclusive revertir el Alzheimer. En un estudio longitudinal por 44 años Najjar y colaboradores (2020) demostraron que, si se alargan los tratamientos hormonales, se incrementa el riesgo de demencia por un efecto citotóxico de los estrógenos exógenos.

No obstante, en 2024, un artículo llevado a cabo con una población de diez millones de mujeres mayores de 65 años mostró resultados que contradicen el efecto deletéreo de los estrógenos en mujeres de esta edad. Los autores describen que el riesgo de mortalidad, la incidencia de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y más modestamente, las afecciones cardíacas y la demencia, disminuyen significativamente en las mujeres que usan la terapia de estrógenos (sin combinarlos con progestágenos), en comparación con las que nunca la utilizaron o la suspendieron en algún momento. Cabe destacar que, los efectos positivos tienen que ver tanto con la dosis, como con la vía de administración y con el tipo de estrógenos que se utilicen. Concluyen que las dosis bajas, por vía vaginal o transdérmica y el uso de E₂ en lugar de estrógenos conjugados, son la mejor opción para las mujeres después de los 60 años (Baik et al., 2024).

Una alternativa para la prevención de muchas de las alteraciones fisiológicas durante la menopausia es la actividad física. Los estudios demuestran que el ejercicio regular puede contribuir a disminuir los sofocos, el insomnio, los cambios de humor. Además de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, prevenir la osteoporosis y bajar el estrés, la ansiedad y la depresión, entre otras (Guerrero-González., et al. 2024). Y muy importante, puede evitar la disminución de las capacidades cognitivas (Barha y Liu-Ambrose, 2020; Moilanen et al., 2010).

CONCLUSIÓN

A lo largo de este manuscrito hemos enfatizado que, si bien existe un creciente interés en el estudio de la menopausia, aún hacen falta investigaciones que proporcionen evidencia concluyente en lugar de meras sugerencias. Sin embargo, es alentador observar cómo actualmente se le está otorgando mayor relevancia a la comprensión de este proceso biológico y a las múltiples repercusiones que tiene en la salud y calidad de vida de las mujeres. Esta atención era ya impostergable, especialmente en un contexto en el que la esperanza de vida ha aumentado, lo que implica que muchas mujeres experimentan durante más tiempo los efectos derivados de la disminución de hormonas esteroides.



Un desafío persistente, especialmente en sociedades más tradicionales, es la falta de información accesible y confiable. Muchas mujeres aún sienten temor o desconfianza hacia la terapia hormonal de reemplazo, o bien recurren a tratamientos no comprobados que podrían ser perjudiciales. Por ello, es fundamental que los profesionales de la salud acompañen y orienten a sus pacientes, ofreciéndoles alternativas seguras y fundamentadas para afrontar los cambios que conlleva esta etapa de la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afridi I. (2017). Psychological and Social Aspects of Menopause. En: A multidisciplinary look at menopause. Juan Francisco Rodríguez-Landa y Jonathan Cueto-Escobedo (eds.). In Tech, Rijeka, Croatia. Pp. 49-61. DOI: 10.5772/intechopen.69078
- Aksel, S., Schomberg, D. W., Tyrey, L., & Hammond, C. B. (1976). Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 126(2), 165–169. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90270-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90270-2)
- Al-Azzawi, F., & Palacios, S. (2009). Hormonal changes during menopause. *Maturitas*, 63(2), 135–137. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.009>
- Ambler, D. R., Bieber, E. J., & Diamond, M. P. (2012). Sexual function in elderly women: a review of current literature. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 5(1), 16–27. <https://doi.org/10.3909/riog0156>
- Amenyogbe, E., Chen, G., Wang, Z., Lu, X., Lin, M., & Lin, A. Y. (2020). A Review on Sex Steroid Hormone Estrogen Receptors in Mammals and Fish. *International Journal of Endocrinology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5386193>
- Anagnostis, P., Lambrinoudaki, I., Stevenson, J. C., & Goulis, D. G. (2022). Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocrine Connections*, 11(4). <https://doi.org/10.1530/EC-21-0537>
- Anderson, J. G. (2004). Forgive and Remember: Managing Medical Failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291(14), 1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1775>
- Arevalo, M. A., Azcoitia, I., & Garcia-Segura, L. M. (2015). The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(1), 17–29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>



- Aryan, L., Younessi, D., Zargari, M., Banerjee, S., Agopian, J., Rahman, S., Borna, R., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2020). The role of estrogen receptors in cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/ijms21124314>
- Baik, S. H., Baye, F., & McDonald, C. J. (2024). Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause*, 31(5), 363–371. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002335>
- Bansal, R., & Aggarwal, N. (2019). Menopausal hot flashes: A concise review. *Journal of Mid-Life Health*, 10(1), 6–13. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_7_19
- Barha, C. K., & Liu-Ambrose, T. (2020). Sex differences in exercise efficacy: Is midlife a critical window for promoting healthy cognitive aging? *FASEB Journal*, 34(9), 11329–11336.
<https://doi.org/10.1096/fj.202000857R>
- Barnett, Z. L., Robleda-Gomez, S., & Pachana, N. A. (2012). Viagra: The little blue pill with big repercussions. *Aging and Mental Health*, 16(1), 84–88.
<https://doi.org/10.1080/13607863.2011.583622>
- Bauld, R., & Brown, R. F. (2009). Stress, psychological distress, psychosocial factors, menopause symptoms and physical health in women. *Maturitas*, 62(2), 160–165.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.12.004>
- Beral, V. Bull, D. Reeves, G. (2005). Endometrial cancer and hormone-replacement therapy. *Lancet*, 366(9481), 201–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66902-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66902-4)
- Blouin, K., Veilleux, A., Luu-The, V., & Tchernof, A. (2009). Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 301(1–2), 97–103.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.035>
- Buckler, H. (2005). The menopause transition: Endocrine changes and clinical symptoms. *Journal of the British Menopause Society*, 11(2), 61–65. <https://doi.org/10.1258/136218005775544525>
- Cagnacci, A., & Venier, M. (2019). The controversial history of hormone replacement therapy. *Medicina*, 55(602), 2–11. <https://doi.org/10.32388/ia50lh>
- Cain, V. S., Johannes, C. B., Avis, N. E., Mohr, B., Schocken, M., Skurnick, J., & Ory, M. (2003).



Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: Baseline results from SWAN. *Journal of Sex Research*, 40(3), 266–276.

<https://doi.org/10.1080/00224490309552191>

Chen, M. H., Su, T. P., Li, C. T., Chang, W. H., Chen, T. J., & Bai, Y. M. (2013). Symptomatic Menopausal Transition Increases the Risk of New-Onset Depressive Disorder in Later Life: A Nationwide Prospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS ONE*, 8(3).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059899>

Cheng, Y. J., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16).

<https://doi.org/10.3390/ijms22168654>

Comninou AN, Hansen MS, Courtney A, Choudhury S, Yang L, Mills EG, et al. (2022). Acute effects of Kisspeptin administration on bone metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 107(6),1529–40.

Dąbrowska-Galas, M., Dąbrowska, J., & Michalski, B. (2019). Sexual Dysfunction in Menopausal Women. *Sexual Medicine*, 7(4), 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.06.010>

Davis, S. R. (2013). Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric*, 16(S1), 18–24.

<https://doi.org/10.3109/13697137.2013.801736>

Davis, S. R., & Tran, J. (2001). Testosterone influences libido and well being in women. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 12(1), 33–37. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00333-7](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00333-7)

Del Río, J. P., Alliende, M. I., Molina, N., Serrano, F. G., Molina, S., & Vigil, P. (2018). Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Frontiers in Public Health*, 6(May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00141>

Dennerstein L, Dudley E, B., & Burger H. (2001). Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *FERTILITY AND STERILITY*, 76(3), 456–460.

Dennerstein, L. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*, 96(3), 351–358. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00930-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00930-3)

Eichling, P. S., & Sahni, J. (2005). Menopause related sleep disorders. *Journal of Clinical Sleep*



- Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 1(3), 291–300. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26347>
- Fielder, K. V., & Kurpius, S. E. R. (2005). *MARRIAGE, STRESS AND MENOPAUSE: MIDLIFE CHALLENGES AND JOYS* Katherine Vaughn Fielder 1 Sharon E. Robinson Kurpius 2.
- Filardo, E. J., & Thomas, P. (2012). Minireview: G protein-coupled estrogen receptor-1, GPER-1: Its mechanism of action and role in female reproductive cancer, renal and vascular physiology. *Endocrinology*, 153(7), 2953–2962. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1061>
- Freedman, R. R. (2001). Physiology of hot flashes. *American Journal of Human Biology*, 13(4), 453–464. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1077>
- Freedman, R. R. (2014). Menopausal Related Hot flashes: Mechanisms, Endocrinology and Treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 142, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010.MENOPAUSAL>
- Freedman, R. R., & Woodward, S. (1996). Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertility and Sterility*, 65(6), 1141–1144. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58328-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58328-9)
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Gracia, C. R. (2010). Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*, 17(4), 718–726. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cec85d>
- Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 704–711. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
- Gannon, O. J. (2023). *The Effect of Sex on Mid-life Dementia Risk Factors* By (Issue February).
- Gazzuola Rocca, L., Smith, C. Y., Bobo, W. V., Grossardt, B. R., Stewart, E. A., Laughlin-Tommaso, S. K., & Rocca, W. A. (2019). Mental health conditions diagnosed before bilateral oophorectomy: A population-based case-control study. *Menopause*, 26(12), 1395–1404. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001413>
- Gold, E. B., Bromberger, J., Crawford, S., Samuels, S., Greendale, G. A., Harlow, S. D., & Skurnick, J. (2001). Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife



- women. *American Journal of Epidemiology*, 153(9), 865–874.
<https://doi.org/10.1093/aje/153.9.865>
- Gracia, C. R., & Freeman, E. W. (2018). Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(4), 585–597.
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>
- Green, P. S., & Simpkins, J. W. (2000). Neuroprotective effects of estrogens: Potential mechanisms of action. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(4–5), 347–358.
[https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(00\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00017-4)
- Greene, G. L., & Press, M. F. (1986). Structure and dynamics of the estrogen receptor. *Journal of Steroid Biochemistry*, 24(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(86\)90024-5](https://doi.org/10.1016/0022-4731(86)90024-5)
- Guerrero-González, C., Cueto-Ureña, C., Cantón-Habas V., Ramírez-Expósito, M. J. and Martínez-Martos, J. M. (2024). Healthy aging in menopause: prevention of cognitive decline, depression and dementia through physical exercise. *Physiologia*, 4, 115–138.
<https://doi.org/10.3390/physiologia4010007>
- Han, Y., Lee, J., Cho, H. H., & Kim, M.-R. (2019). Erratum to: Sleep Disorders and Menopause. *Journal of Menopausal Medicine*, 25(3), 172. <https://doi.org/10.6118/jmm.19192.err>
- Hanna, C. B., & Hennebold, J. D. (2014). Ovarian germline stem cells: An unlimited source of oocytes? *Fertility and Sterility*, 101(1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.009>
- Holsh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation (2023). In Stat Pearls. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 28723025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>
- Hummelen, R., Macklaim, J. M., Bisanz, J. E., Hammond, J. A., McMillan, A., Vongsa, R., Koenig, D., Gloor, G. B., & Reid, G. (2011). Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS ONE*, 6(11), 0–7.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026602>
- Ingraham, H. A., Herber, C. B., & Krause, W. C. (2022). Running the Female Power Grid Across Lifespan Through Brain Estrogen Signaling. *Annual Review of Physiology*, 84, 59–85.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-035914>
- Jaakkola, S., Lyytinen, H. K., Dyba, T., Ylikorkala, O., & Pukkala, E. (2011). Endometrial cancer



- associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: A case control study. *International Journal of Cancer*, 128(7), 1644–1651. <https://doi.org/10.1002/ijc.25762>
- Jensen EV, Desombre ER, Kawashima T, Suzuki T, Kyser K, & Jungblut PW (1967). Estrogen-binding substances of target tissues. *Science*, 158(3800), 529–530.
- Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, and DeSombre ER (1968). A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 59(2), 632–638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5238991>.
- Ji, M., & Yu, Q. (2015). Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*, 82(3), 315. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.06.009>
- Jordan, V. C., Mittal, S., & Gosden, B. (1985). Structure-activity relationships of estrogens. *Environmental Health Perspectives*, VOL. 61(6), 97–110. <https://doi.org/10.1289/ehp.856197>
- Kuiper, G. G. J. M., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S., & Gustafsson, J. Å. (1996). Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(12), 5925–5930. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5925>
- Li, Y., Zhao, D., Wang, M., Sun, J. yi, Liu, J., Qi, Y., Hao, Y. chen, Deng, Q. ju, Liu, J., Liu, J., & Liu, M. (2021). Association between body mass index, waist circumference, and age at natural menopause: a population-based cohort study in Chinese women. *Women and Health*, 61(9), 902–913. <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.1992066>
- Maioli, S., Leander, K., Nilsson, P., & Nalvarte, I. (2021). Estrogen receptors and the aging brain. *Essays in Biochemistry*, 65(6), 913–925. <https://doi.org/10.1042/EBC20200162>
- Marino, M., Galluzzo, P., & Ascenzi, P. (2006). Estrogen Signaling Multiple Pathways to Impact Gene Transcription. *Current Genomics*, 7(8), 497–508. <https://doi.org/10.2174/138920206779315737>
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). McEwen and Gianaros. Brain McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). McEwen and Gianaros. Brain Stress Adaptation SES Health. 2010. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190–222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x> Stress Adaptation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190–



222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>.Central
- Mills, E.G., Abbara, A., Dhillon, W.S., Comninou, A.N. (2024). Interactions between kisspeptin and bone: Cellular mechanisms, clinical evidence, and future potential. *Ann NY Acad Sci.* 1540, 47–60.
- Moilanen, J., Aalto, A. M., Hemminki, E., Aro, A. R., Raitanen, J., & Luoto, R. (2010). Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*, 67(4), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.007>
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- Mosconi, L., Berti, V., Dyke, J., Schelbaum, E., Jett, S., Loughlin, L., Jang, G., Rahman, A., Hristov, H., Pahlajani, S., Andrews, R., Matthews, D., Etingin, O., Ganzer, C., de Leon, M., Isaacson, R., & Brinton, R. D. (2021). Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Scientific Reports*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90084-y>
- Najar, J., Östling, S., Waern, M., Zettergren, A., Kern, S., Wetterberg, H., Hällström, T., & Skoog, I. (2020). Reproductive period and dementia: A 44-year longitudinal population study of Swedish women. *Alzheimer's and Dementia*, 16(8), 1153–1163. <https://doi.org/10.1002/alz.12118>
- Namazi, M., Sadeghi, R., & Moghadam, Z. B. (2019). Social determinants of health in menopause: An integrative review. *International Journal of Women's Health*, 11, 637–647. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S228594>
- Nascimento, E. R., Ornelas Maia, A. C., Pereira, V., Soares-Filho, G., Nardi, A. E., & Silva, A. C. (2013). Sexual dysfunction and cardiovascular diseases: A systematic review of prevalence. *Clinics*, 68(11), 1462–1468. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(11\)13](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(11)13)
- Nicolosi, A., Laumann, E. O., Glasser, D. B., Moreira, E. D., Paik, A., & Gingell, C. (2004). Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*, 64(5), 991–997. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.055>



- Nkonde-Price, C., & Bender, J. R. (2015). Menopause and the Heart. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 559–564. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.005>
- Obermeyer, C. M., Reher, D., Alcalá, L. C., & Price, K. (2005). The menopause in Spain: Results of the DAMES (Decisions at MENopause) Study. *Maturitas*, 52(3–4), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.01.011>
- Oliveira, M. A., Lima, W. G., Schettini, D. A., Tilelli, C. Q., & Chaves, V. E. (2019). Is calcitonin gene-related peptide a modulator of menopausal vasomotor symptoms? *Endocrine*, 63(2), 193–203. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1777-z>
- Opoku, A. A., Abushama, M., & Konje, J. C. (2023). Obesity and menopause. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 88, 102348. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348>
- Palmisano, B. T., Zhu, L., & Stafford, J. M. (2017). Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1043(615), 227–256. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_12
- Parker, W. H., Jacoby, V., Shoupe, D., & Rocca, W. (2009). Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Women's Health*, 5(5), 565–576. <https://doi.org/10.2217/whe.09.42>
- Patel, B., Koyasombat, K., Mills, E.G., Tsoutsouki, J., Comninou, A.N., Abbata, A., and Dhillon, W.S. (2024). The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B. *Endocrine Reviews*, 45, 30–68 <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad023>
- Pelletier, G., & El-Alfy, M. (2000). Immunocytochemical localization of estrogen receptors α and β in the human reproductive organs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(12), 4835–4840. <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4835>
- Polimanti, R., Yang, B. Z., Zhao, H., & Gelernter, J. (2016). Evidence of polygenic adaptation in the systems genetics of anthropometric traits. *PLoS ONE*, 11(8), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160654>
- Potts, A., Gavey, N., Grace, V. M., & Vares, T. (2003). The downside of Viagra: Women's experiences and concerns. *Sociology of Health and Illness*, 25(7), 697–719.



<https://doi.org/10.1046/j.1467-9566.2003.00366.x>

- Powell, C. B., Alabaster, A., Le, A., Stoller, N., Armstrong, M. A., & Raine-Bennett, T. (2020). Sexual function, menopausal symptoms, depression and cancer worry in women with BRCA mutations. *Psycho-Oncology*, 29(2), 331–338. <https://doi.org/10.1002/pon.5253>
- Proserpio, P., Marra, S., Campana, C., Agostoni, E. C., Palagini, L., Nobili, L., & Nappi, R. E. (2020). Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*, 23(6), 539–549. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1799973>
- Reuben, R., Karkaby, L., McNamee, C., Phillips, N. A., & Einstein, G. (2021). Menopause and cognitive complaints: are ovarian hormones linked with subjective cognitive decline? *Climacteric*, 24(4), 321–332. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1892627>
- Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., Jackson, R., Beresford, A., Howard, B., Johnson, K., Morley Kotchen, J., & Ockene, J. (2002). Risk and Benefit of Estrogen Postmenopauza. *Jama*, 288(3), 321–333.
- Schmidt, P. J. (2005). Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *American Journal of Medicine*, 118(12 SUPPL. 2), 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.033>
- Schnatz, P. F., Whitehurst, S. K., & O’Sullivan, D. M. (2010). Sexual dysfunction, depression, and anxiety among patients of an inner-city menopause clinic. *Journal of Women’s Health*, 19(10), 1843–1849. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1800>
- Shieu, M. M., Braley, T. J., Becker, J., & Dunietz, G. L. (2023). The Interplay Among Natural Menopause, Insomnia, and Cognitive Health: A Population-Based Study. *Nature and Science of Sleep*, 15, 39–48. <https://doi.org/10.2147/NSS.S398019>
- Shifren, J. L., & Schiff, I. (2000). The aging ovary. *Journal of Women’s Health & Gender-Based Medicine*, 9(1), 3–7. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139003254.020>
- Singh, D., Dixson, B. J., Jessop, T. S., Morgan, B., & Dixon, A. F. (2010). Cross-cultural consensus for waist-hip ratio and women’s attractiveness. *Evolution and Human Behavior*, 31(3), 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2009.09.001>
- Smith, G. I., Yoshino, J., Reeds, D. N., Bradley, D., Burrows, R. E., Heisey, H. D., Moseley, A. C., &



- Mittendorfer, B. (2014). Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(1), 256–265. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2835>
- Sochocka, M., Karska, J., Pszczołowska, M., Ochnik, M., Fułek, M., Fułek, K., Kurpas, D., Chojdak-Łukasiewicz, J., Rosner-Tenerowicz, A., & Leszek, J. (2023). Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms24076566>
- Stachowiak, G., Pertyński, T., & Pertyńska-Marczewska, M. (2015). Metabolic disorders in menopause. *Przegląd Menopauzalny*, 14(1), 59–64. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.50000>
- Stefanska, A., Bergmann, K., & Sypniewska, G. (2015). Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. In *Advances in Clinical Chemistry* (1st ed., Vol. 72). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
- Stone, S., Mickal, A., Rye, P. (1975). Postmenopausal symptomatology, maturation index, and plasma estrogen levels. *Obstetrics & Gynecology* 45(6):625-627.
- Tandon, V., Sharma, S., Mahajan, A., Mahajan, A., & Tandon, A. (2022). Menopause and sleep disorders. *Journal of Mid-Life Health*, 13(1), 26–33. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_18_22
- Tao, X., Jiang, A., Yin, L., Li, Y., Tao, F., & Hu, H. (2015). Body mass index and age at natural menopause: A meta-analysis. *Menopause*, 22(4), 469–474. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000324>
- Taraborrelli, S. (2015). Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94, 8–16. <https://doi.org/10.1111/aogs.12771>
- Thornton, J., Zehr, J. L., & Loose, M. D. (2009). Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: A model system to explore the organizational hypothesis in primates. *Hormones and Behavior*, 55(5), 633–644. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.015>
- Traish, A. M., Vignozzi, L., Simon, J. A., Goldstein, I., & Kim, N. N. (2018). Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sexual Medicine Reviews*, 6(4), 558–571. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>



Ussher, J. M., Perz, J., & Parton, C. (2015). Sex and the menopausal woman: A critical review and analysis. *Feminism and Psychology*, 25(4), 449–468.

<https://doi.org/10.1177/0959353515579735>

Voedisch, AJ., Dunsmoor-Su, R., Kasirsky, J. (2021). Menopause: A global perspective and clinical guide for practice. *clinical obstetrics and gynecology*. 64(3):528-554, September 2021. | DOI: 10.1097/GRF.0000000000000639

Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., & Heuser, I. (2000). Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 25(8), 765–771. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00023-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00023-8)

Zolbin, M.M. et al. (2021). Ovarian Stem Cells and Progenitors and Their Regenerative Capabilities.

In: Haider, K.H. (eds) *Stem cells: From Potential to Promise*. Springer, Singapore.

https://doi.org/10.1007/978-981-16-0301-3_4

