

## **MEMÒRIA TREBALL FI DE MÀSTER**

### **OPTIMITZACIÓ DE LA SALUT CARDIOVASCULAR DURANT EL CLIMATERI: Una Revisió Sistemàtica d'Intervencions dietètiques i nutricionals.**

#### **Màster interuniversitari de nutrició i metabolisme**

Universitat Rovira i Virgili (URV)

Curs 2023-2024

**Autora:** Laia Salido Martí

**Tutores:** Cèlia Rodríguez Borjabad, Daiana Ibarretxe, Natàlia Andreychuk i Ana González.

**Lluís Masana**

Catedràtic de Medicina

**Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme**

**Hospital Universitari Sant Joan de Reus. IISPV. CIBERDEM**

Universitat Rovira i Virgili

Reus

## Índex:

Resum/Abstract .....	3
Abreviatures.....	5
Introducció .....	6
Objectius.....	10
Metodologia .....	11
Resultats.....	15
Discussió .....	22
Conclusions .....	27
Bibliografia.....	28

## **Resum:**

**Context:** El climateri, una fase de transició en la vida de la dona caracteritzada per canvis hormonals, especialment la disminució dels estrògens, pot comportar un impacte important en la seva salut cardiovascular i benestar, i hi ha evidència que la dieta i l'estil de vida també pot tenir-hi un paper clau. No obstant això, la investigació sobre intervencions dietètiques en aquesta etapa, particularment durant la premenopausa i la perimenopausa és limitada.

**Objectiu principal:** Revisar l'evidència científica disponible sobre intervencions dietètiques i nutricionals que avaluin la reducció dels factors de risc cardiovascular principals durant el climateri, amb un especial focus en dones premenopàusiques i perimenopàusiques.

**Metodologia:** Es va realitzar una cerca exhaustiva en les bases de dades de PubMed, Cochrane i Google Scholar utilitzant termes relacionats amb el climateri, dieta i risc cardiovascular. Es van seleccionar assaigs clínics controlats aleatoritzats i revisions sistemàtiques centrades en intervencions dietètiques i nutricionals durant el climateri tenint en compte uns criteris d'inclusió i exclusió. La qualitat dels estudis es va avaluar utilitzant l'escala de Jadad.

**Resultats i conclusions:** Es van incloure 10 assaigs clínics controlats aleatoritzats de risc de biaix baix o moderat segons l'escala de Jadad. 6 van incloure exclusivament dones premenopàusiques, mentre que 4 van incloure dones en més d'una etapa climatèrica. Encara que la majoria d'intervencions dietètiques i nutricionals avaluades en els estudis van mostrar cert impacte en la reducció de factors de risc cardiovascular, degut a la poca quantitat d'assaigs, mostra petita, i altres limitacions, no es pot arribar a una conclusió sòlida de quin tipus de dieta concreta és la més eficaç per a reduir el risc cardiovascular durant les primeres fases del climateri.

**Paraules claus:** premenopausa, perimenopausa, menopausa, postmenopausa, dieta, risc cardiovascular, climateri, estrògens, perfil lipídic, pressió arterial, obesitat.

## **Abstract:**

**Context:** Climacteric, a transition phase in a woman's life characterized by hormonal changes, especially a decrease in estrogen, can have a significant impact on her cardiovascular health and well-being with evidence suggesting that diet and lifestyle also play a key role. However, research on dietary interventions during this stage, particularly during the premenopausal and perimenopausal periods, is limited.

**Primary Objective:** To review the available scientific evidence on dietary and nutritional interventions evaluating the reduction of primary cardiovascular risk factors during climacteric, with a special focus on premenopausal and perimenopausal women.

**Methodology:** A comprehensive search was conducted in PubMed, Cochrane, and Google Scholar databases using terms related to menopause, diet and cardiovascular risk. Randomized controlled trials and systematic reviews focusing on dietary and nutritional interventions during climacteric were selected based on inclusion and exclusion criteria. The quality of the studies was assessed using the Jadad scale.

**Results and conclusions:** 10 randomized controlled trials with low or moderate bias risk according to the Jadad scale were included. 6 trials exclusively involved premenopausal women, while 4 included women in more than one climacteric stage. Although the majority of dietary and/or nutritional interventions evaluated in the studies showed some impact on reducing cardiovascular risk factors, due to the limited number of trials, small sample size, and other limitations, a solid conclusion on which type of specific diet is most effective for reducing cardiovascular risk during the early stages of climacteric cannot be reached.

**Keywords:** premenopause, perimenopause, menopause, postmenopause, diet, cardiovascular risk, climacteric, estrogen, lipid profile, blood pressure, obesity.

## Abreviatures:

- PA: pressió arterial
- PAS: pressió arterial sistòlica
- PAD: pressió arterial diastòlica
- HTA: hipertensió arterial
- Kg/m<sup>2</sup>: Índex de massa corporal (IMC)
- pc: pes corporal
- cc: composició corporal
- circum: circumferència de cintura
- gt: greix total
- gg: greix ginoide
- ga: greix androide
- HFD: dieta alta en greixos
- S: estearat (18:0)
- O: oleat (18:1)
- L: linoleat (18:3)
- P: placebo
- NCEP Step 1: recomanacions dietètiques del Programa Nacional d'Educació sobre el Colesterol (Estats Units).
- TG: triacilglicèrids
- CT: colesterol total
- gluc: glucosa
- HbA1c: hemoglobina glicosilada
- insul: insulina en dejú
- LDL: colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat
- HDL: colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat
- N-HDL: colesterol sense lipoproteïnes d'alta densitat
- ApoB: apolipoproteïna B
- CT:HDL: relació de colesterol total a colesterol de lipoproteïnes de alta densitat
- LDL:HDL: relació de colesterol de lipoproteïnes de baixa a densitat a colesterol de lipoproteïnes de alta densitat
- f risc CV: factor de risc cardiovascular
- peri: perimenopàusiques
- pre: premenopàusiques
- post: postmenopàusiques
- cau: caucàsiques
- hisp: hispàniques
- afroam: raça afroamericana
- blanc: raça blanca
- IA: índex aterogènic
- VLDL: colesterol de lipoproteïnes de molt baixa densitat
- Lpa: lipoproteïna A
- TRF: forma específica de dejuni intermitent, en la qual es restringeix la finestra d'alimentació a un període de temps més curt cada dia (4-6 hores)
- HOMA-IR: índex de resistència a la insulina
- QUICKY: índex de sensibilitat a la insulina
- mg: massa de greix (Kg)
- mm: massa magra (Kg)
- cas: compliment arterial sistèmic
- TRH: teràpia de reemplaçament hormonal
- REI: restricció energètica intermitent
- REC: restricció energètica continua
- CF: flavonoides de cacau
- HFC: alt contingut de flavonoides de cacau
- LCF: baix contingut de flavonoides de cacau
- R: racions
- desn: desnatat
- HIMO: dieta alta en greixos monoinsaturats
- VLFD: dieta molt baixa en greixos
- LFD: dieta baixa en greixos

## **Introducció:**

El climateri, segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) és el període de transició des de l'etapa reproductiva a la no reproductiva de la dona, en el qual es produeixen canvis hormonals, especialment la disminució dels nivells d'estrògens, condicionant canvis significatius en la seva salut i benestar.

Aquest generalment comença al voltant dels 40 anys i acaba al voltant dels 65, quan es produeix la senescència fol·licular (1) i inclou diverses etapes: la premenopausa, la perimenopausa, la menopausa, i la postmenopausa. La premenopausa, sol començar als 40 anys, i generalment apareix quan la reserva ovàrica de la dona comença a disminuir, però encara té els cicles menstruals regulars. D'una altra banda, la perimenopausa, també considerada com la transició menopàusica comença amb la primera irregularitat menstrual, que pot arribar a durar des de 4 fins a 9 anys amb una alta variabilitat, i és quan se sol posar més en manifest la simptomatologia associada condicionant molt la qualitat de vida de la dona. La menopausa és l'etapa que apareix normalment entre els 45-55 anys, considerada quan la dona ha passat un any sense menstruar, marcant la cessació definitiva de la seva funció ovàrica i fertilitat, i finalment la postmenopausa, que és la fase posterior a la menopausa, en la qual el descens en la producció endògena d'estrògens es consolida, la qual cosa fa que alguns dels símptomes propis de la perimenopausa es tornin més persistents i freqüents (2,3).

La fluctuació dels nivells d'estrògens que es produeix durant aquest període pot conduir a conseqüències no desitjades com l'increment de pes, alteracions en la distribució del greix corporal, disminució de la tolerància a la glucosa, resistència a la insulina, o alteracions en el perfil lipídic i patró de les lipoproteïnes en sang, el que es pot englobar com síndrome metabòlica, altament vinculada amb un major risc cardiovascular (4-6). Pel que fa a les alteracions en el perfil lipídic, s'ha observat que en dones a partir dels 50 anys, un augment en els triglicèrids genera una disminució encara més pronunciada del colesterol HDL, i aquest efecte quasi es duplica en comparació amb els homes (7).

Aquest conjunt de factors metabòlics pot augmentar la predisposició a diverses malalties cròniques, com malalties cardiovasculars, diabetis tipus 2, càncer de mama o osteoporosis (8).

A part de la disminució dels nivells d'estrògens, l'elevació constant de l'hormona fol·licular estimulant (FSH) i l'hormona luteïnitzant (LH), junt amb el dèficit de progesterona, també són responsables de la simptomatologia i patologia associada (9).

Pot existir una percepció errònia de què les dones tenen un risc cardiovascular menor en comparació amb els homes, degut al fet que poden presentar símptomes atípics de la malaltia cardíaca, el que podria dificultar la seva identificació i diagnòstic, junt amb la creença de què els factors hormonals en les dones protegeixen de manera inherent contra les malalties cardiovasculars (10). Aquesta falta de comprensió ha portat a una infrarepresentació de les dones en els assaigs clínics que estudien aspectes cardiovasculars, una qüestió que s'ha debatut durant anys (11).

No obstant això, Segons dades del Instituto Nacional de Estadística (INE) analitzades per la Sociedad Española de Cardiología (SEC) i la Fundación Española del Corazón (FEC), l'any 2020, van morir quasi 8000 dones més que homes per causa cardiovascular. De fet, la malaltia cardiovascular és la primera causa de mortalitat en dones postmenopàusiques (12).

Per una altra banda, durant aquest període també existeix una àmplia simptomatologia associada, des de sufocacions, suors nocturnes, cefalees, o dolors articulars, irritabilitat, insomni, falta de concentració, depressió, etc; afectant aproximadament el 75-80% de les dones perimenopàusiques i menopàusiques, i sent més greus en el 20-30% d'aquestes (8), fins d'altres com la incontinència urinària, o l'osteoporosi, més comuns en la postmenopausa (13).

Pel que fa a les sufocacions, hi ha força evidència respecte a que a més a més de disminuir la qualitat de vida de la dona, també per si sols condicionen a un major risc de malaltia cardiovascular i diabetis (14,15). Per tal d'intentar pal·liar-los, són moltes dones les que recorren a la teràpia hormonal de reemplaçament (THR), tot i que en els últims anys s'han popularitzat mètodes no hormonals, com

ara l'ús de les isoflavones (compostos fitoquímics que es troben sobretot als aliments d'origen vegetal, com la soja i els seus derivats), productes a base d'herbes, ioga o acupuntura, etc. (13,16), ja que evidència recent, com ara la de l'estudi de la Iniciativa de Salut de la Mujer, va demostrar que els riscos a llarg termini de la teràpia hormonal poden superar els seus beneficis.

Cada vegada hi ha més evidència de què certes intervencions dietètiques poden contribuir a reduir el risc cardiovascular de les dones en el climateri, i a més a més, a pal·liar la severitat d'alguns dels símptomes, tot i que alguns resultats no són del tot concloents (13).

D'una altra banda, cal destacar que la Societat Europea de Menopausa i Andropausa (EMAS) emfatitza com altres factors d'estil de vida, com l'activitat física, el tabaquisme, o el consum d'alcohol també poden influir de manera significativa en el risc cardiovascular i salut general de la dona en aquesta etapa climatèrica (8).

Una revisió sistemàtica recent del 2022, ha estat la primera revisió que ha resumit sistemàticament els efectes de les intervencions dietètiques (dieta completa) sobre el perfil lipídic, els índexs glucèmics i la pressió arterial exclusivament en dones postmenopàusiques. Es van destacar les dietes baixes en greixos com les dietes més estudiades en aquesta etapa del climateri, i es va concloure que tot i que algunes dietes havien mostrat millores significatives sobre alguns d'aquests factors cardiovasculars, la quantitat d'assaigs per a cada dieta era massa escassa per arribar a conclusions definitives, subratllant la necessitat de portar a terme més assaigs clínics controlats, amb una mostra més gran (17).

No obstant això, sembla que en la literatura científica, encara hi ha menys estudis que avaluin l'impacte de les intervencions dietètiques en els factors de risc cardiovascular durant la premenopausa i la perimenopausa (18).

De manera que, considerar totes les etapes del climateri igual d'importantes permetria obtenir una visió més completa sobre com aquestes intervencions influeixen en la salut cardiovascular al llarg de la transició hormonal de les dones.

Especialment, identificar estratègies dietètiques i nutricionals efectives durant la premenopausa, o perimenopausa podria ajudar en la prevenció primerenca de factors de risc cardiovascular, contribuint a una gestió més proactiva de la salut cardiovascular abans d'arribar a la menopausa, i postmenopausa on el risc cardiovascular encara és major, a causa de la significativa baixada dels nivells d'estrògens, i a més a més sumant-se el factor edat. De fet, s'ha vist que si aquests factors de risc cardiovascular ja estan presents des de la premenopausa, en les fases posteriors del climateri es poden intensificar més, en comparació a aquelles dones premenopàusiques que parteixen inicialment amb una bona salut cardiovascular (19).

## **Objectius:**

### Objectiu general:

- Realitzar una revisió sistemàtica sobre l'impacte de les intervencions dietètiques i nutricionals en la reducció del risc cardiovascular en dones durant el període del climateri, amb un especial focus en les fases de la premenopausa i perimenopausa, analitzant l'evidència científica disponible sobre el tema.

### Objectius específics:

- Revisar les dades existents sobre els efectes de les intervencions dietètiques i nutricionals sobre el risc cardiovascular associat a la presència de comorbiditats (obesitat, hiperlipèmia, pressió arterial, diabetis, síndrome metabòlica i resistència a la insulina) en totes les etapes del climateri, i comparar si hi ha diferències significatives entre elles.
- Revisar les dades existents sobre l'impacte d'aquestes intervencions en els paràmetres bioquímics del perfil lipídic (nivells de colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triacilglicèrids, lipoproteïna A, ApoA, ApoB, índex aterogènic), en els nivells de glucosa (hemoglobina glucosilada, glucosa en dejú), i insulina (índexs de resistència a la insulina com HOMA-IR o sensibilitat com QUICKY) i pressió arterial (tant sistòlica com diastòlica).

## Metodologia:

La cerca s'ha realitzat en les bases de dades de "PubMed", "Cochrane" i "Google Scholar".

La primera estratègia de cerca a "PubMed" va ser la següent: **premenopause OR perimenopause OR menopause OR postmenopause AND diet AND cardiovascular risk** (968 resultats). No es va aplicar cap filtre d'any en la cerca dels estudis, per tal d'incloure la màxima quantitat d'evidència disponible sobre el tema.

A continuació, es va escollir el filtre "Randomized Controlled Trial" (172 resultats) i el de "systematic review" (14 resultats).

Dels 172 resultats, van ser inclosos (10) i exclosos (162) tenint en compte els criteris d'inclusió i d'exclusió de l'estudi detallats a continuació, a més a més de ser analitzats pel que fa la seva qualitat, segons l'escala de Jadad. (Taula 1)

Item	Maximum points	Description
<b>Randomization</b>	<b>2</b>	1 point if randomization is mentioned 1 additional point if the method of randomization is appropriate Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (mínimum 0)
<b>Blinding</b>	<b>2</b>	1 point if blinding is mentioned 1 additional point if the method of blinding is appropriate Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (mínimum 0)
<b>An account of all patients</b>	<b>1</b>	The late of all patients in the trial is known. If there ara no data the reason is stated.

**Taula 1. Escala de Jadad.** La primera columna avalua l'aleatorització (+1 punt si és aleatori, +1 punt si l'aleatorització és adequada i 0 punts si no és aleatori); La segona columna avalua el cegament (+1 punt si es menciona que hi ha cegament, +1 punt si el cegament és adequat i 0 punts si no hi ha cegament); La tercera columna avalua si s'especifica el nombre de participants de l'estudi i s'especifica el motiu d'abandonament dels participants (+1 punt si s'especifica i 0 punts si no s'especifica).

Pel que fa els 14 resultats de revisions sistemàtiques es van excloure 12, i es van incloure 2, degut a que estaven vinculades amb el tema d'interès.

Per tal de concretar més, es van cercar també paraules claus en les bases de dades com "arterial pressure", "body weight", "glycemic indices", "insuline resistance", "lipid profile", "triglicerides", "LDL cholesterol", "HDL cholesterol", "energy restriction", "low fat diet", dietetic supplementation, etc.

### Criteris d'inclusió:

- S'inclouen dones premenopàusiques, perimenopàusiques, menopàusiques i postmenopàusiques independentment de si ja tenen o no factors de risc cardiovascular preexistents (sobrepès o obesitat, hipertensió o dislipèmia), ja que això permet explorar si les intervencions poden prevenir l'aparició de nous factors de risc o si poden millorar els resultats cardiovasculars en aquelles dones que ja en tenen.
- S'inclouen dones perimenopàusiques, menopàusiques i postmenopàusiques, amb o sense simptomatologia associada a l'etapa del climateri (sufocacions, insomni, canvis en l'estat d'ànim, osteoporosis...)
- Assaigs clínics controlats aleatoritzats (creuats o no creuats, o prospectius) i revisions sistemàtiques relacionades específicament amb intervencions dietètiques i nutricionals durant el climateri.
- Pel que fa les intervencions dietètiques i nutricionals s'inclouen estudis que avaluin des de dietes específiques, aliments o grups d'aliments en concret, fins a qualsevol mena de suplement dietètic, així com altres estratègies relacionades amb la dieta com la restricció calòrica, el dejuni intermitent, modificació del patró alimentari, etc.

- Estudis que mesuren l'impacte de les intervencions en almenys un dels següents paràmetres relacionats amb el risc cardiovascular: perfil lipídic (colesterol total, HDL, LDL, triglicèrids), pressió arterial, pes corporal, índex de massa corporal (IMC), circumferència i perímetre de la cintura, composició corporal, nivells de glucosa en sang o resistència a la insulina.
- Estudis amb un període prou llarg per a avaluar els canvis en el risc cardiovascular durant el climateri.

#### Criteris d'exclusió:

- Estudis amb mostra de població masculina, o dones que no es trobin durant l'etapa del climateri (premenopausa, perimenopausa, menopausa o post menopausa).
- Estudis centrats en dones amb menopausa precoç (abans dels 40 anys) o induïda.
- Estudis en dones embarassades o en lactància
- Estudis que no proporcionin dades rellevants sobre factors de risc cardiovascular específics del climateri o que no hagin utilitzat mètodes d'avaluació validats per a mesurar-los.
- Estudis enfocats exclusivament en intervencions educatives nutricionals (com xerrades o sessions informatives), les quals no impliquin canvis directes en la dieta o la nutrició.
- Estudis corresponents a treballs teòrics, estudis pilots, o no accés a text complet.

- Estudis centrats exclusivament en intervencions farmacològiques sense tenir en compte canvis en la dieta.
- Estudis que avaluen l'impacte d'intervencions dietètiques conjuntament amb estils de vida com qualsevol classe d'exercici físic, maneig de l'estrès (per exemple mitjançant meditació, ioga...), higiene del son, cessament d'hàbits tòxics (per exemple tabac, alcohol...).
- Estudis que hagin utilitzat fàrmacs concomitants en els seus protocols, com ara antihipertensius, agents hipolipídics (com estatines), antidiabètics orals, insulina, teràpia hormonal substitutiva o altres medicaments cardiovasculars, ja que això podria confondre els resultats relacionats amb les intervencions dietètiques.
- Estudis en els quals les dones presentin malalties cardiovasculars preexistents, com ara malalties coronàries, insuficiència cardíaca congestiva, arrítmies cardíques greus, etc. També malalties autoimmunes (ex: lupus, esclerosi múltiple, tiroïditis de Hashimoto, diabetis 1, Crohn... ) o alteracions endocrines com la síndrome d'ovari poliquístic, diabetis tipus 2, malalties hepàtiques o renals greus, càncers actius o en tractament, o malalties psiquiàtriques com depressió, trastorn bipolar, trastorn del comportament alimentari, etc.

## **Resultats:**

En aquesta secció, es presenten els resultats dels deu estudis escollits (assaigs clínics controlats aleatoritzats) que van complir amb els criteris d'inclusió. A continuació, en la Taula 2, es detallen de manera sintetitzada les característiques i resultats principals d'aquests.

Pel que fa la mostra d'aquests estudis, sis van incloure exclusivament dones premenopàusiques, mentre que quatre van incloure dones en diferents etapes del climateri. En concret, dos van incloure dones premenopàusiques i postmenopàusiques, un, dones perimenopàusiques i postmenopàusiques, i un altre, dones premenopàusiques, perimenopàusiques i postmenopàusiques.

El nombre total de dones participants dels estudis va ser 520, i l'edat mínima inclosa va ser 18, i la màxima 67 anys.

### **Estudis en premenopàusiques:**

En l'estudi de Silver HJ i altres (20) realitzat en 144 dones premenopàusiques de 21-50 anys, amb obesitat classe I o II, normotensives, normoglicèmiques i amb paràmetres lipídics normals, dissenyat per a comparar l'impacte d'una dieta alta en greixos equilibrada (HFD) amb placebo versus HFD suplementada amb estearat, oleat o linoleat durant un període de 16 setmanes, es va observar una reducció significativa del pes corporal i índex de massa corporal, i de la pressió arterial sistòlica i diastòlica, així com una millora significativa de la composició corporal (una disminució del % de massa de greix i un augment del % de massa magra) sense diferències importants entre el grup placebo i el grup suplementat. No obstant això, alguns suplementes van mostrar variacions específiques en la distribució del greix corporal.

Un altre assaig clínic controlat aleatoritzat de Robitaille J i altres (21), realitzat en 34 dones premenopàusiques de 22-53 anys amb sobrepès, amb l'objectiu principal d'investigar els canvis en el perfil lipídic d'aquelles que consumien 2 magdalenes al dia enriquides amb segó de civada (2,31 g de  $\beta$ -glucà) durant 6 setmanes en comparació a aquelles que no, va demostrar un augment significatiu de l'11,2% en el colesterol HDL del grup intervenció, i en comparació

amb el grup control, i una reducció significativa del 10,5% en la ràtio LDL: HDL, i del 7% en la ràtio colesterol total: HDL del grup intervenció. També es va observar una reducció significativa del pes corporal i índex de massa corporal al final de l'estudi en el grup control, el qual no prenia les magdalenes i només seguia les recomanacions dietètiques del Programa Nacional d'Educació sobre el Colesterol dels Estats Units (NCEP Step 1).

Un assaig clínic controlat aleatoritzat prospectiu portat a cap per altres autors (25) en 107 dones premenopàusiques amb sobrepès o obesitat de 30-45 anys, va voler comparar l'efecte de la restricció energètica continua (restricció del 25% sota dels requeriments estimats els 7 dies de la setmana) versus la restricció energètica intermitent (restricció del 25% implantada com una dieta molt baixa en calories durant dos dies de la setmana, sense restricció els altres 5) sobre la pèrdua de pes corporal i alguns factors cardiovasculars durant un període de 6 mesos. Es va observar una reducció important del pes corporal, del colesterol LDL i dels triacilglicèrids, i de la pressió arterial en els dos tipus de restricció, sense diferències significatives entre elles. Pel contrari, encara que els dos grups van experimentar també una reducció significativa de la insulina en dejú, i índex de resistència a la insulina (HOMA-IR) aquesta va ser significativament major en la restricció intermitent versus la contínua. No es van observar canvis significatius en la glucosa en sang en cap dels grups.

Un assaig clínic controlat aleatoritzat creuat de Herron KL i col·laboradors (26) va incloure 51 dones premenopàusiques de 18-49 anys (caucàsiques i hispàniques) normolipídiques amb la finalitat d'avaluar si el consum addicional de colesterol en la dieta (1 ou al dia amb un contingut de colesterol de 640 mg) durant trenta dies afectava els seus nivells sèrics de colesterol, en comparació amb un placebo. Es va demostrar un augment significatiu dels nivells de colesterol total, colesterol HDL i LDL en aquelles que havien consumit l'ou, independentment de la seva ètnia, però no va haver-hi canvis en la ràtio HDL:LDL. En aquelles dones del grup intervenció, que van obtenir valors més alts de colesterol, també es va observar un augment significatiu de l'apolipoproteïna B (ApoB). No es van observar canvis ni en el pes corporal, índex de massa corporal (IMC), pressió arterial ni triacilglicèrids tant en el grup control com en el d'intervenció.

D'una altra banda, l'estudi de Jasamin i altres (27) en dones premenopàusiques de 25-45 anys que presentaven sobrepès o obesitat, van ser repartides a l'atzar en 3 grups: el grup control, que havia de consumir 2 racions de làctics desnatats al dia, el grup d'intervenció 1, que havia de consumir-ne 4, i el grup d'intervenció 2, que havia de consumir 2 racions de làctics desnatats, més 2 racions de kèfir al dia. Es va demostrar que al cap de 8 setmanes, tots els grups havien reduït el seu pes corporal, i els nivells de colesterol total i LDL, però aquestes reduccions van ser més significatives en els grups intervenció en comparació amb el control. No obstant això, no es van observar diferències significatives entre les dones que havien consumit kèfir, o no. Per una altra banda, no es van observar canvis significatius en els valors de triacilglicèrids en cap dels participants.

En últim lloc, un estudi recent del 2023 de Simpson i altres col·laboradors (28) realitzat en una mostra petita de dones premenopàusiques de 19-49 anys amb sobrepès o obesitat, no diabètiques però amb un índex de resistència a la insulina alt (HOMA-IR >1,5), va demostrar que suplementar durant 4 setmanes la seva dieta amb 2 racions diàries d'una beguda de cacau rica o baixa amb flavonoides no millorava ni els seus índexs de resistència (HOMA-IR) ni sensibilitat a la insulina (QUICKY) ni tampoc va provocar canvis significatius en el seu pes corporal. No obstant això, sí que es va observar una disminució significativa del greix androide en aquelles que havien consumit la beguda baixa en flavonoides.

### **Estudis en més d'una etapa climatèrica:**

El primer estudi (22) va ser realitzat en una mostra de 12 dones perimenopàusiques i postmenopàusiques de 49-59 anys amb algun factor de risc cardiovascular (sobrepès, obesitat, dislipèmia, índex de cintura-maluc o % de greix elevat, hipertensió arterial o fumadora) les quals durant vint-i-vuit dies van haver de seguir la seva dieta habitual amb la introducció addicional d'aliments amb un alt contingut en carotenoides: concretament 400 g d'espínacs cuits, 750 ml de suc de taronja-pastanaga i 500 ml de suc de tomàquet, sumant un total de 415 mg de carotenoides a la setmana. Al final de l'estudi, es va demostrar una reducció significativa (23%) del colesterol LDL, i un augment significatiu (25%)

del colesterol HDL de les dones. També van tenir un augment important del colesterol VLDL i dels triacilglicèrids, i una disminució significativa de l'índex iatrogènic. No es van observar canvis en els valors antropomètrics, la lipoproteïna A, ni la glucosa en sang.

Un assaig clínic controlat aleatoritzat prospectiu recentment dirigit per Cienfuegos i altres (23) amb l'objectiu de comparar l'efecte d'una alimentació restringida en el temps (TRF) a una finestra de 4-6 hores durant 8 setmanes en dones premenopàusiques amb una edat mitjana de quaranta anys, versus dones postmenopàusiques amb una edat mitjana de cinquanta anys, va evidenciar que aquest tipus d'intervenció, generava una pèrdua de pes significativa (3,3%), i de massa de greix i magra, i una reducció també significativa de la insulina en dejú i l'índex de resistència a la insulina (HOMA-IR) tant en les dones premenopàusiques com les postmenopàusiques, sense diferències importants entre elles. No es van observar canvis importants ni en la pressió arterial, perfil lipídic, ni glucosa en dejú, ni en hemoglobina glicosilada, en cap dels dos grups.

D'una altra banda, un assaig clínic controlat aleatoritzat creuat del 1997 dirigit per Nestel PJ i altres (24) pretenia investigar si el consum diari de 80 mg/dia d'isoflavones de soja, durant 5 o 10 setmanes, millorava alguns factors de risc cardiovascular d'una mostra petita de dones premenopàusiques, perimenopàusiques i postmenopàusiques, d'una edat mitjana de 54 anys amb simptomatologia climatèrica associada. No es va demostrar cap canvi significatiu pel que fa el perfil lipídic, la pressió arterial, ni el pes de les participants.

L'últim estudi, dirigit per Clifton i col·laboradors (29), va ser un assaig clínic controlat aleatoritzat paral·lel realitzat en dones premenopàusiques i postmenopàusiques sense diabetis, amb sobrepès o obesitat, amb una edat mitjana de 47 anys. L'objectiu era analitzar l'impacte d'una dieta alta en greixos (35% de l'energia total) versus una dieta molt baixa en greixos (12% de l'energia total) durant 12 setmanes. Es va observar una reducció significativa del pes corporal, un 14% de la massa de greix, circumferència de la cintura, i insulina en dejú, pressió arterial i la ràtio LDL:HDL en ambdues dietes. No obstant això, el colesterol total i HDL es van reduir més significativament amb la dieta baixa en greixos. Pel que fa l'estat climatèric, la dieta alta en greixos va preservar més la

massa magra de manera significativa en les dones premenopàusiques, versus les postmenopàusiques.

Autor, Any	Etapa del climateri	Mida de la mostra	Edat	Estat de salut	Intervenció (I)	Control (C)	Duració	Factors de risc CV avaluats	Resultats	Observacions
1) Silver HJ et al; 2014 (20)	Premenopausa	N: 144 I: 34/36/ 33 C: 41	36,7 ± 6,8	34,8 ± 2,7 kg/m <sup>2</sup>  <b>Obesitat</b>	1) HFD + S (9g/dia) 2) HFD + O (9g/dia) 3) HFD + L (9g/dia)	HFD+P	16 setmanes	pc/IMC/PA/cc	↓ <b>pc</b> i <b>IMC</b> en C i I (% <b>greix</b> : ↓2,5 ± 2,1%; % <b>magra</b> : ↑2,5 ± 2,1%) en C i I (p < 0.001)  (HFD + S: major % gg i gt HFD + O: menor % ga)  ↓ <b>PA</b> (-7,0 ± 11,1 mmHg PAS i -3,9 ± 7,7 mmHg PAD) en C i I (p < 0.001)	S'avaluen també marcadors inflamatoris i de dany endotelial
2) Robitaille J et al; 2005 (21)	Premenopausa	N: 34 I: 18 C: 16	37,4 ± 4,9 39,1 ± 9,0	28,8 ± 5,1 Kg/m <sup>2</sup>  29,5 ± 4,0 Kg/m <sup>2</sup>  <b>Sobrepès</b>	2 magdalenes/dia enriquides amb 28 g de flocs de civada (2.31 g de β -glucà)	NCEP Step 1	4 setmanes	pc/IMC/circum/CT/LDL/HDL/CT:HDL LDL:HDL/TG/ApoB	↓ <b>pc</b> en C (p < 0.05)  ↓ <b>IMC</b> en C (p < 0.05)  ↓ <b>CT: HDL</b> en I (p < 0.001) del 7%  ↓ <b>LDL: HDL</b> en I (p < 0.001) del 10,5%  ↑ <b>HDL</b> en I (p < 0.001) i en comparació amb C (< 0.05) del 11,2%	Les dones van ser avaluades en la fase lútia del cicle menstrual per evitar la influència hormonal en el perfil lipídic.
3) Luiz A et al; 2021 (22)	Perimenopausa Postmenopausa	N: 12	49- 57	Algun <b>f risc CV</b> (sobrepès/obesitat/índex cintura-maluc > 0,85, % greix > 32 %, HTA/ dislipèmia/ fumadora)	Dieta habitual + 400 g espinacs cuits + 750 ml suc taronja-pastanaga + 500 ml suc tomàquet  415 mg carotenoides/setm)	Assaig clínic controlat prospectiu	28 dies	pc/IMC/cc/ gluc/CT/HD L/LDL/VLD L/TG/Lpa /IA	↓ <b>LDL</b> (de 142,7 mg/dl a 111,8 mg/dl) (p < 0.001) ↓ <b>TG</b> (p=0,047) ↑ <b>HDL</b> (p < 0.001) ↑ <b>VLDL</b> (p=0,043) ↓ <b>IA</b> (p < 0.001)  No canvis Lpa/pc/gluc	S'avaluen també marcadors inflamatoris i de dany endotelial  De les 12 participants no s'especifica quantes són peri o post
4) Cienfuegos S et al; 2021 (23)	Premenopausa Postmenopausa	13 19  N: 32	40 ± 2 56 ± 1	37,1 ± 1,2 Kg/ m <sup>2</sup> 38,2 ± 1,2 Kg/ m <sup>2</sup>  <b>Obesitat</b>	TRF (4 a 6 h)	Assaig clínic controlat prospectiu	8 setmanes	pc/IMC/cc/ gluc/ PA/HbA1c /insul/ HOMA-IR/LDL/HD L/ TG	↓ <b>pc</b> 3,3% (p < 0.001) ↓ <b>mg</b> (p= 0,01)  ↓ <b>mm</b> (p=0,01)  ↓ <b>insul</b> i <b>HOMA-R</b> (p < 0.001) (Els canvis van ser iguals en pre i post)  No canvis PA/gluc/HbA1c/ /perfil lipídic	S'avaluen altres marcadors inflamatoris
5) Nestel PJ et al; 1997 (24)	Premenopausa Perimenopausa Postmenopausa	1 6 14  N: 21	54,0 ± 6,0	<b>Sanes amb algun malestar menopàusic</b>	80 mg isoflavones de soja/ dia  (45 mg genisteïna/dia)	Placebo	5-10 setmanes	CT/LDL/HD L/TG/PA	No canvis significatius en PA, ni en CT/LDL/HDL/TG  ↑ cas = TRH (p=0,0112)	S'avaluen altres marcadors (funció endotelial, compliment arterial sistèmic, oxidació LDL...)
6) Harvie MN et al; 2011 (25)	Premenopausa	N: 107	30-45 anys	30,6 ± 5,1 Kg/ m <sup>2</sup>  <b>Sobrepès/obesitat</b>	1)REI (n: 53) 2)REC (n: 54)	Assaig clínic controlat prospectiu	6 mesos	pc/cc/ circum/ insul/ HOMA/ gluc/CT /HDL/LDL/ TG/ PA	↓ <b>pc</b> ↓ <b>PA</b> ↓ <b>TG</b> ↓ <b>LDL</b> ↓ <b>TG</b> REI = REC  No canvis en gluc  ↓ <b>insul</b> i <b>HOMA-R</b> REI > REC (p< 0.05)	S'avaluen altres marcadors inflamatoris (adiponectina / prot C reactiva...)

7) Herron KL et al; 2002 (26)	Premenopausa	29 cauc 22 hisp N: 51	31,1 ± 9,2	Normolipídiques (3,62 i 5,17 mmol/L)	1 ou/dia (640 mg de CT) (Assaig creuat)	0 mg de colesterol addicional	30 dies	pc/IMC/PA/ TG LDL/HDL/ ApoB/ LDL:HDL	<p>↑ LDL (p &lt; 0.001)</p> <p>↑ HDL (p &lt; 0.001)</p> <p>↑ CT (p &lt; 0.0001)</p> <p>↑ ApoB (p &lt; 0.001)</p> <p>En hiperesponents</p> <p>No canvis en LDL: HDL ni en pc/IMC/PA/TG</p>	<p>Es van recllassificar els participants en hiporesponents i hiperesponents</p> <p>Els 2 períodes de 30 dies es van separar per un període de rentat de 3 setmanes</p>
8) Yasamin F et al; 2016 (27)	Premenopausa	N: 58 I: 18/20 C: 20	35,2 34,1 37,0	25,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> <b>Sobrepès/obesitat</b>	I1) 4 R/dia làctics desn  I2) 2 R/dia làctics desn + 2 R/dia kéfir	2 R/dia làctics desn	8 setmanes	pc/CT/TG/ HDL/LDL/ N-HDL CT:HDL TG:HDL LDL:HDL	<p>↓ pc en C i I I &gt; C (p &lt; 0.001)</p> <p>↓ CT/LDL/ N-HDL/CT:HDL/ i LDL:LDL en C i I I &gt; C (p &lt; 0.05)</p> <p>No diferències entre intervenció I1 i I2</p> <p>No canvis en TG ni HDL</p>	
9) Simpson E et al; 2023 (28)	Premenopausa	N: 32 I: 16 C: 16	31,9(11,20) 34,8 (9,13)	27- 35 Kg/m <sup>2</sup> <b>Sobrepès/obesitat amb HOMA-IR alt (&gt;1,5)</b>	Dieta habitual + 2 R/dia Beguda amb HFC (609 mg de CF/R)	Dieta habitual + 2 R/dia Beguda amb LFC (13 mg de CF/R)	4 setmanes	pc/cc/ HOMA-IR i QUICKY	<p>↓ % ga en C (p &lt; 0.05)</p> <p>No canvis en HOMA-IR i QUICKY</p>	La intervenció es va realitzar durant els 10 primers dies del cicle menstrual
10) Clifton PM et al; 2003 (29)	Premenopausa  Postmenopausa	38  24  N: 62	47,1 ± 10,7 (I1)  46,9 ± 9,9 (I2)	>27 kg/m <sup>2</sup> sense diabetis  <b>Sobrepès/obesitat</b>	I1) VLF (n:31) I2)HIMO(n:31)	Assaig clínic controlat prospectiu	12 setmanes	pc/cc/ circum/gluc insul/TG/CT/HDL/ LDL/ LDL:HDL/ PA	<p>↓ pc</p> <p>↓ massa grassa</p> <p>↓ circum</p> <p>↓ insul</p> <p>↓ PA</p> <p>↓ LDL:HDL (p &lt; 0.05)</p> <p>(No canvis significatius I1 vs I2)</p> <p>↓ CT &gt; en I1 vs I2</p> <p>↓ HDL &gt; en I1 vs I2 (p &lt; 0.05)</p> <p>Preservació major de massa magra en I2 en pre vs post (p &lt; 0,01)</p>	

**Taula 2: Classificació d'articles: Conceptes claus i breu descripció dels articles seleccionats. En color rosa, els articles que tracten una única etapa del climateri, i en lila els articles que tracten més d'una etapa del climateri. Es van considerar diferències significatives quan p<0,05, altament significatives quan p<0,01, més altament significatives quan p<0,001, i extremadament significatives quan p<0,0001.**

## **Discussió:**

En primer lloc, en la literatura científica s'han cercat pocs estudis sobre intervencions dietètiques i nutricionals que avaluin la reducció de factors de risc cardiovascular durant les primeres etapes del climateri (premenopausa i perimenopausa). No obstant això, destacar que s'han trobat més estudis en dones premenopàusiques que en perimenopàusiques. La majoria dels estudis seleccionats van observar reduccions significatives en almenys un dels factors cardiovasculars tradicionals (pes i composició corporal, perfil lipídic, pressió arterial, o resistència a la insulina) després d'intervencions dietètiques i nutricionals molt heterogènies entre si, i això podria ser prometedor.

En l'estudi de Silver HJ (20) el fet que tots els participants van passar a tenir un augment de massa magra i una reducció de massa de greix, a partir d'una dieta alta en greixos equilibrada, tot i que intervencions anteriors van suggerir que a les persones amb obesitat podria succeir-les el contrari (32), altres estudis defensen que podria haver-hi una diferència de resposta entre gènere, i que els homes podrien perdre més massa magra a partir d'una dieta alta en greixos, mentre que les dones a partir d'una dieta baixa en greixos (33), el que podria donar cert suport als resultats obtinguts. D'una altra banda, la falta de diferències significatives tant en la composició corporal, pes i pressió arterial entre el grup que va prendre la dieta alta en greixos equilibrada, amb el que la va prendre suplementada (estearat, oleat, o linoleat) podria ser degut al fet que la dieta alta en greixos equilibrada ja per si sola, podria haver estat suficient per a reduir aquests paràmetres.

En l'estudi de Robitaille J (21) en el qual va haver-hi un augment important (11,2%) del colesterol HDL en aquelles dones que havien pres les magdalenes enriquides amb segó de civada, es podria deure al  $\beta$ -glucà, una fibra soluble que podria disminuir l'activitat de la proteïna de transferència d'èster de colesterol, com va suggerir l'estudi de Vega-López et.al (34), tot i que encara no es coneix en certesa el seu mecanisme subjacent. D'una altra banda, el fet que no s'observessin diferències significatives en els nivells de colesterol total i colesterol LDL, podria ser degut al fet que les dones participants presentaven un

perfil lipídic bastant saludable a l'inici de l'estudi, com donaria suport el metaanàlisi de Brown et.al (35), o bé que la quantitat de  $\beta$ -glucà (2,34 g) i la qualitat fos insuficient per observar-hi efectes (36). Cal tenir en compte que com les dones participants presentaven obesitat, podrien haver tingut intenció de perdre pes, i com a conseqüència podrien haver estat seguint una dieta amb un contingut més alt en fibra, el que podria haver ocasionat algun biaix en els resultats de paràmetres cardiovasculars.

L'estudi de Harvie MN (25) que va demostrar reduccions igual d'importantes en els paràmetres tant de pes corporal, com de colesterol LDL, triacilglicèrids i pressió arterial en la restricció energètica continua i restricció energètica, però que a més a més, va observar una major reducció de la resistència a la insulina en aquelles dones premenopàusiques que havien seguit la restricció intermitent, va ser molt prometedora, ja que fins aleshores, hi havia molt pocs estudis que comparessin aquests tipus de restricció calòrica i els que s'havien portat a terme, tenien una mostra més petita i període de seguiment més curt. Per exemple, l'estudi de Hill et.al (37) que va observar reduccions de colesterol més significatives en dones amb obesitat que havien seguit la restricció intermitent, versus la contínua, durant un període de 12 setmanes. No obstant això, encara que l'estudi de Harvie MN (25) va suggerir que la restricció intermitent era una tècnica eficaç per a reduir el risc cardiovascular en dones premenopàusiques amb sobrepès o obesitat, seria necessari avaluar aquest patró dietètic en un termini encara més enllà de sis mesos, per investigar sobretot els seus efectes en el manteniment de la pèrdua de pes i sensibilitat a la insulina.

En l'estudi de Herron KL (26), es va veure que la ingesta d'un ou al dia, és a dir una ingesta addicional de 640 mg de colesterol dietètic, augmentava els nivells de colesterol total, i de colesterol HDL i LDL de dones premenopàusiques normolipídiques, però el fet que es demostrés que no van haver-hi canvis en la ratio colesterol HDL: LDL, podria estar suggerint que les dones premenopàusiques sense dislipèmia, podrien no necessitar una restricció tan estricta de colesterol dietètic (38), ja que no van experimentar un perfil lipoproteic iatrogènic. No obstant això, la mostra de l'estudi va ser massa petita, i la duració només de 30 dies, i a més a més, podria haver-hi diferents respostes individuals per a confirmar aquesta conclusió amb seguretat.

L'estudi de Yasamin F (27) va ser el primer assaig controlat aleatoritzat que va trobar efectes hipolipemiants del kèfir, suggerint que les dones premenopàusiques amb sobrepès o obesitat podrien millorar el seu perfil lipídic a través de la ingesta d'aquest làctic fermentat. No obstant això, els efectes d'aquests no van ser significativament diferents dels làctics desnatats sols, assenyalant també que la millora del perfil lipídic, podria estar més relacionada amb la pèrdua de pes, un efecte també observat tant en el grup control com intervenció de l'estudi. Aquesta teoria podria estar recolzada per un metaanàlisi recent, el qual va suggerir que cada kilogram de pes corporal podria provocar una reducció d'1,5 mg/dl en els nivells sèrics de colesterol LDL (39). Cal destacar que una mostra més gran i seguiment més a llarg termini podrien aclarir millor els efectes diferenciats entre aquests dos tipus de làctics.

Finalment, l'estudi de Simpson E (28) en dones amb sobrepès o obesitat i un alt índex de resistència a la insulina (HOMA-IR >1,5) va demostrar que, malgrat les propietats antioxidants dels flavonoides del cacau i el seu possible potencial per augmentar la producció d'òxid nítric i millorar la sensibilitat a la insulina, com per exemple va suggerir un altre estudi, que va demostrar que després de consumir xocolata negra, la HOMA-IR disminuïa i QUICKY augmentava en individus sans (40), la suplementació de la dieta amb una beguda de cacau no va ser efectiva per reduir la resistència a la insulina ni millorar la sensibilitat a aquesta. Cal tenir en compte que la mostra també era petita i la duració curta, i això podria haver influït en els resultats.

L'edat de les dones en els estudis en premenopàusiques va ser més diversa del que s'esperava, ja que només l'estudi de Harvie MN (25), va restringir-se a un rang d'edat més específic dels 30-45 anys més proper als 40 anys, que és quan sol començar la disminució de la reserva ovàrica (2), a diferència dels cinc altres, que van abastar edats més àmplies, des dels 20-50 anys, fet que podria també ser una limitació important, ja que podria haver generat biaix en els resultats, incloent-hi a dones perimenopàusiques, sumant-se al fet que la majoria no ho va especificar com a criteri d'exclusió.

D'una altra banda, pel que fa els quatre estudis realitzats en dones en més d'una etapa climatèrica, eren útils per explorar si la mateixa intervenció dietètica i

nutricional tenia els mateixos efectes, o si, en canvi s'observava alguna diferència segons l'estat climàtic de la dona.

Per exemple, en l'estudi de Cienfuegos S (23) es va observar que l'alimentació restringida en el temps (4-6 hores) reduïa tant el pes corporal, com la massa de greix i massa magra, i la resistència a la insulina, de manera similar en dones premenopàusiques i postmenopàusiques, mentre que l'estudi de Clifton PM (29) va demostrar que la dieta alta en greixos (35% energia total) provocava una major preservació de la massa magra en dones premenopàusiques, que en postmenopàusiques, però que la dieta molt baixa en greixos (12% energia total) reduïa el colesterol total, i el colesterol HDL sense diferències importants entre els dos grups. No obstant això, l'estudi de Luiz A (22), no va complir amb l'expectativa inicial, ja que encara que es van observar canvis notoris en els paràmetres lipídics després de la ingesta setmanal de 415 mg de carotenoides/setmana, al final de l'estudi, no es van analitzar els resultats per separat, per comparar possibles canvis entre les dones perimenopàusiques i postmenopàusiques, a més a més que no es va especificar quin nombre de dones formaven part de cada grup. Pel que fa l'estudi de Nestel PJ (24), a part que el nombre de dones en cada etapa climàtica era petit, era heterogeni, ja que només 1 era premenopàusica. Cal destacar que no es va observar cap canvi ni en el colesterol total, colesterol HDL i LDL, ni triacilglicèrids després d'ingerir 80 g d'isoflavones durant 5 o 10 setmanes, el que podria suggerir que les isoflavones no són eficaces per a millorar el perfil lipídic de les dones durant l'etapa climàtica. No obstant això, encara que tampoc va haver-hi una reducció significativa de la pressió arterial, es va observar un augment important del compliment arterial sistèmic, similar al que s'aconsegueix mitjançant la teràpia de reemplaçament hormonal (TRH).

Tot i l'heterogeneïtat de les intervencions dietètiques avaluades en els estudis revisats, aquestes es podrien agrupar en aliments d'origen vegetal, rics en compostos bioactius i fibra (l'estudi de les isoflavones de soja, el de les magdalenes de civada riques en  $\beta$ -glucà, el dels carotenoides, i el dels flavonoides del cacau), restricció calòrica (l'estudi de la restricció energètica continua versus la intermitent, o la restringida en el temps) i en greixos (l'estudi de la dieta alta en greixos equilibrada suplementada amb diferents tipus d'àcids

grassos, el d'1 ou/dia, el dels làctics desnatats versus kèfir, i el de la dieta alta en greixos versus la dieta molt baixa en greixos). Aquestes podrien proporcionar orientacions preliminars per a futures investigacions i recomanacions dietètiques per a dones durant el climateri. No obstant això, és necessari realitzar assaigs clínics amb una mostra molt més gran, període de seguiment més a llarg termini, i amb dissenys més homogenis abans de recomanar una intervenció dietètica específica durant aquesta etapa vital de la dona.

Mencionar també que els estudis revisats varien en data de publicació, predominant els antics per davant de recents, el que també subratlla la importància d'emprendre noves investigacions per aprofundir en els efectes de les intervencions dietètiques en la salut cardiovascular especialment durant les etapes més primerenques del climateri.

Encara que no fos objectiu d'aquesta revisió, es va observar que en alguns dels estudis inclosos, també es van avaluar altres paràmetres addicionals, que s'ha vist que poden estar indirectament relacionats amb el risc cardiovascular, com ara marcadors inflamatoris (citocines inflamatòries, proteïna C reactiva, adiponectina...) o de dany endotelial (PAI-1, sVCAM i sICAM) (30,31). Per exemple, en l'estudi de Silver HJ (20), el de Luiz A (22), el de Cienfuegos S (23), el de Nestel PJ (24) i Harvie MN (25) en els quals es va observar alguna millora important d'aquests. De manera que, tenir en compte també aquests paràmetres addicionals en futurs assaigs clínics, podria proporcionar una comprensió més completa de com les intervencions dietètiques i nutricionals afecten la salut cardiovascular de les dones durant aquestes etapes del climateri, millorant la capacitat per predir el seu risc cardiovascular i desenvolupar estratègies de prevenció més eficaces.

En últim lloc, una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent (18) va destacar que programes que ofereixen educació sobre l'estil de vida i seguiments freqüents podrien millorar el risc cardiovascular de dones premenopàusiques. Tot i que en aquesta revisió no s'abordés aquest tipus d'intervencions, podria ser important també reconèixer el valor d'aquestes en futures investigacions, en la gestió integral de la prevenció del risc cardiovascular en dones en les primeres etapes del climateri.

## **Conclusions:**

En conclusió, aquesta revisió sistemàtica destaca la necessitat d'una investigació més exhaustiva sobre intervencions dietètiques i nutricionals que avaluïn la reducció del risc cardiovascular durant el climateri, especialment en les etapes de premenopausa i perimenopausa. Tot i que s'ha observat resultats prometedors en la reducció de factors de risc tradicionals a partir d'algunes intervencions, la mostra petita, i el període de seguiment curt, així com la falta d'assaigs per a cada intervenció, impedeix arribar a conclusions definitives sobre quina dieta específica és la més eficaç per a reduir el risc cardiovascular durant les primeres etapes del climateri. També cal destacar la notòria manca d'estudis específics sobre la perimenopausa, així com l'heterogeneïtat en l'edat de les participants en els estudis sobre la premenopausa, la qual cosa dificulta l'extrapolació dels resultats.

## Bibliografia:

1. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2004 Dec [cited 2024 May 20];33(4):637–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15501638/>
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 May 9];97(4):1159–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344196/> (etapes climateri, classificació).
3. Potter B, Schragger S, Dalby J, Torell E, Hampton A. Menopause. *Prim Care* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 20];45(4):625–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401346/>
4. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* [Internet]. 2007 [cited 2024 May 20];10 Suppl 1(SUPPL. 1):19–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17364594/>
5. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 May 20];42(2):227–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23702399/>
6. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jun 5 [cited 2024 May 20];71(22):2555–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852978/>
7. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Nov 1;85(5):733–40.
8. Erdélyi A, Pálfi E, Túú L, Nas K, Szűcs Z, Török M, et al. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause—A Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Apr 1];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201856/>
9. Randolph JF, Zheng H, Sowers MFR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 May 9];96(3):746–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159842/>
10. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Mar 31];128(5):809–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965759/>
11. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Apr 17];3(2):135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20160159/>
12. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2024 May 20];142(25):E506–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251828/>
13. Noll PRES, Campos CAS, Leone C, Zangirolami-Raimundo J, Noll M, Baracat EC, et al. Dietary intake and menopausal symptoms in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 1];24(2):128–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112163/>
14. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 20];223(6):898.e1–898.e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585222/>
15. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 May 20];25(5):520–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206771/>

16. Pickar JH, Archer DF, Kagan R, Pinkerton JA V., Taylor HS. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2024 May 20];16(8):941–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664754/>
17. Amiri M, Karabegović I, van Westing AC, Verkaar AJCF, Beigrezaei S, Lara M, et al. Whole-diet interventions and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: A systematic review of controlled clinical trials. *Maturitas* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 7];155:40–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876248/>
18. Gao L, Faller J, Majmudar I, Nguyen P, Moodie M. Are interventions to improve cardiovascular disease risk factors in premenopausal women effective? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Jul 28 [cited 2024 Apr 20];11(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321291/>
19. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* [Internet]. 1999 Sep [cited 2024 May 8];22(9):1471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10480511/>
20. Silver HJ, Kang H, Keil CD, Muldowney JA, Kocalis H, Fazio S, et al. Consuming a balanced high fat diet for 16 weeks improves body composition, inflammation and vascular function parameters in obese premenopausal women. *Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 8];63(4):562–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24559846/>
21. Robitaille J, Fontaine-Bisson B, Couture P, Tchernof A, Vohl MC. Effect of an oat bran-rich supplement on the metabolic profile of overweight premenopausal women. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2005 May [cited 2024 May 8];49(3):141–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942159/>
22. Tomás Luiz A, Martín Pozuelo G, González Navarro I, Torales LE, Ponce H, González Barrio R, et al. [Influence of dietary carotenoids on biomarkers of cardiometabolic risk in peri- and post-menopausal women]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 9];38(5):993–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281348/>
23. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Lin S, Varady KA. Changes in body weight and metabolic risk during time restricted feeding in premenopausal versus postmenopausal women. *Exp Gerontol* [Internet]. 2021 Oct 15 [cited 2024 Mar 26];154. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34478825/>
24. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 13];17(12):3392–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9437184/>
25. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. *Int J Obes*. 2011 May;35(5):714–27.
26. Herron KL, Vega-Lopez S, Conde K, Ramjiganesh T, Roy S, Shachter NS, et al. Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2024 May 15];21(3):250–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074253/>
27. Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad MJ, Faghhi S. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: A randomized controlled trial. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 May 18];11(1):136–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391880/>
28. Simpson EJ, Mendis B, Dunlop M, Schroeter H, Kwik-Urbe C, Macdonald IA. Cocoa Flavanol Supplementation and the Effect on Insulin Resistance in Females Who Are Overweight or Obese: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 May 18];15(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771271/>
29. Clifton PM, Noakes M, Keogh JB. Very low-fat (12%) and high monounsaturated fat (35%) diets do not differentially affect abdominal fat loss in overweight, nondiabetic women. *J Nutr* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 18];134(7):1741–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226463/>

30. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 May 25];23(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361701/>
31. Wattanapol P, Vichinsartvichai P, Sakoonwatanyoo P. Serum adiponectin is a potential biomarker for metabolic syndrome in peri-and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 May 9];36(7):620–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233812/>
32. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 May 26];89(6):2717–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181047/>
33. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, et al. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 26];51(7):864–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12077732/>
34. Vega-López S, Vidal-Quintanar RL, Fernandez ML. Sex and hormonal status influence plasma lipid responses to psyllium. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2024 May 26];74(4):435–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11566640/>
35. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 26];69(1):30–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925120/>
36. Nicolosi R, Bell SJ, Bistran BR, Greenberg I, Forse RA, Blackburn GL. Plasma lipid changes after supplementation with beta-glucan fiber from yeast. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 26];70(2):208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10426696/>
37. Hill JO, Schlundt DG, Sbrocco T, Sharp T, Pope-Cordle J, Stetson B, et al. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1989 [cited 2024 May 26];50(2):248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2667313/>
38. Mesas AE, Garrido-Miguel M, Fernández-Rodríguez R, Franco SF, Lugones-Sánchez C, García-Ortiz L, et al. Egg Consumption and Blood Lipid Parameters According to the Presence of Chronic Metabolic Disorders: The EVIDENT II Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 26];107(3):E963–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734262/>
39. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 May 27];17(10):1001–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324830/>
40. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2024 May 27];81(3):611–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755830/>

