Artículo Original

Diabetes mellitus tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional

Recibido: noviembre 12 de 2013 - Aceptado: diciembre 1 de 2013

A. MONTERROSA-CASTRO, J. E. BLÜMEL, K. PORTELA-BUELVAS, E. MEZONES-HOLGUÍN, **G. BARÓN**, A. BENCOSME, Z. BENÍTEZ, L. M. BRAVO, A. CALLE, P. CHEDRAUI, D. FLORES, M. T. ESPINOZA, **G. GÓMEZ**, J. A. HERNÁNDEZ-BUENO, F. LARIBEZCOA, S. LIMA, M. MARTINO, D. MOSTAJO, E. OJEDA, **W. ONATRA**, H. SÁNCHEZ, D. NAVARRO, K. TSEROTAS, M. S. VALLEJO, S. WITIS Y M. C. ZÚÑIGA PARA LA RED LATINOAMERICANA DE INVESTIGACIÓN EN CLIMATERIO (REDLINC).

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 se traduce en cambios metabólicos que pueden llevar a la menopausia precoz y a empeorar los síntomas climatéricos.

Objetivos: Determinar los factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 y evaluar el impacto de esta enfermedad en la edad de la menopausia y los síntomas climatéricos.

Métodos: A un total de 6079 mujeres de edades comprendidas entre 40 y 59 años de 11 países latinoamericanos se les solicitó responder la Escala de Calificación de la Menopausia y la Escala de ansiedad-depresión de Goldberg.

Resultados: La prevalencia de diabetes fue de 6,7%. La diabetes mellitus se asoció con hipertensión arterial (odds-ratio (OR) 4,49; intervalo de confianza del 95% (IC 3,47-5.31), el uso de drogas psicotrópicas (OR 1.54; IC 95% 1.22-1,94), terapia hormonal (OR 1.46; IC 95% 1.11-1,92), edad = 50 años (OR 1,48; IC 95% 1.17-1,86), sobrepeso u obesidad (OR 1.47; IC 95% 1.15-1.89) y circunferencia abdominal = 88 cm (OR 1,32; IC 95%: 1,06-1,65). Factores asociados con un menor riesgo de diabetes fueron el uso de anticonceptivos hormonales (OR 0.55, IC 95% 0.35-0.87), alcohol (OR 0.73, IC 95% 0.54-0,98) y vivir en ciudades = 2500 metros sobre el nivel del mar (OR 0.70; IC del 95%: 0,53 -0,91) o con altas temperaturas (OR 0,67, IC 95%: 0.51-0,88). A su vez, la diabetes triplicó el riesgo de menopausia en las mujeres menores de 45 años de edad. La diabetes no aumentó el riesgo de deterioro en la calidad de vida debido a síntomas climatéricos.

Conclusión: La menopausia no incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. La diabetes se asocia con menopausia precoz en las mujeres menores de 45 años de edad.

Palabras clave: diabetes tipo 2, menopausia, síntomas climatéricos, tensión arterial, América Latina. Climacteric 2013;16:1-10.

Abstract

Background: Type II diabetes mellitus causes metabolic changes that may lead to early menopause and worsen climacteric symptoms.

Objectives: To determine the risk factors for type II diabetes mellitus and assess the impact of this disease on the age of menopause and on climacteric symptoms.

Methods: A total of 6079 women aged between 40 and 59 years from 11 Latin American countries were requested to answer the Menopause Rating Scale and Goldberg Anxiety-Depression Scale.

Results: The prevalence of diabetes was 6.7%. Diabetes mellitus was associated with arterial hypertension(odds ratio (OR) 4.49; 95% confidence interval (CI) 3.47-5.31), the use of psychotropic drugs (OR 1.54; 95% CI 1.22-1.94), hormonal therapy (OR 1.46; 95% CI 1.11-1.92), 50 years of age (OR 1.48; 95% CI 1.17-1.86), overweight or obese (OR 1.47; 95% CI 1.15-1.89), and waist circumference 88 cm (OR 1.32; 95% CI 1.06-1.65). Factors associated with lower risk of diabetes were the use of hormonal contraceptives (OR 0.55; 95% CI 0.35-0.87), alcohol (OR 0.73; 95% CI 0.54-0.98) and living in cities = 2500 meters above sea level (OR 0.70; 95% CI 0.53-0.91) or with high temperatures (OR 0.67; 95% CI 0.51-0.88). In turn, diabetes tripled the risk of menopause in women under 45 years of age. Diabetes did not increase the risk of deterioration of quality of life due to climacteric symptoms.

Conclusion: Menopause does not increase the risk of type II diabetes mellitus. Diabetes is associated with early menopause in women under 45 years of age.

Key words: Tipe 2 diabetes , menopause, climaterics simptoms, blood pressure, Latin América.

Introducción

En la mayoría de los países en las últimas décadas, el desarrollo económico y los cambios en el estilo de vida han aumentado la longevidad y el número de personas que tienen sobrepeso u obesidad. Estos cambios han aumentado significativamente la prevalencia de diabetes mellitus, especialmente la diabetes tipo II (DM-II). En 2000, se estimó que 171 millones de personas de todo el mundo tenía diabetes y esta figura se espera que aumente a 366 millones para 2030[1].

La DM-II es muy importante en las mujeres, ya que es una de las enfermedades crónicas más comunes en la posmenopausia y es un factor subyacente para las enfermedades cardiovasculares, causa principal de muerte en las sociedades occidentales[2]. Además, la DM-II se asocia con un aumento en el cáncer de mama, que es una enfermedad con alta prevalencia en mujeres mayores. Un metanálisis mostró un riesgo 23% mayor de cáncer de mama en las mujeres diabéticas[3]. Además, la DM-II es responsable de una mayor proporción de muertes en mujeres que en hombres [4].

La menopausia se ha asociado con un aumento de adiposidad abdominal causado por el agotamiento de la función ovárica[5]. Estos cambios en la composición corporal pueden causar disturbios en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en las mujeres posmenopáusicas[6]. La menopausia es un evento fisiológico relevante en la vida de una mujer y, por los cambios biológicos y psicosociales que provoca, puede afectar el riesgo de diabetes; sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de la diabetes en la edad de la menopausia y en la sintomatología climatérica. Algunos autores han sugerido que la menopausia puede aumentar el riesgo de diabetes[7], pero esto es controversial[6]. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la posmenopausia mejora el control metabólico de las mujeres con DM-II o disminuye la prevalencia de la diabetes; por lo tanto, se ha sugerido un papel protector de los esteroides ováricos sobre el riesgo de la diabetes[8].

Existen pocos estudios que analizan la relación entre DM-II y la menopausia. El análisis es complicado ya que cada una de estas dos condiciones tiene múltiples variables interactuantes, que pueden modular la expresión clínica[9]. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo para DM-II y evaluar el impacto de esta enfermedad en la edad de la menopausia y en los síntomas climatéricos.

Materiales y métodos

Participantes

Se llevó a cabo un gran estudio de corte transversal en mujeres de 40 a 59 años de edad, en centros de salud de ciudades con poblaciones > 500.000 habitantes en 11 países de América Latina. Los criterios de inclusión fueron mujeres hispanas saludables que eran acompañantes de pacientes que consultaron a los centros médicos. Según el Centro Nacional de Estadísticas para la Salud, una salud normal se

refiere a ser capaz de realizar actividades rutinarias[10]. Se excluyeron las mujeres que fueran negras e indígenas, o presentaran trastornos mentales que impidieran llenar el formulario, o discapacidades psíquica o física que obstaculizara el proceso de la entrevista.

A las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó completar el cuestionario. Se obtuvo consentimiento informado previo para la realización de la encuesta, según la Declaración de Helsinki[11]. El protocolo de investigación de este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación PROSAM, Santiago de Chile, Chile. Usando el Software para estadísticas (EPI-INFO 6.04, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA, 2001), una muestra de tamaño pequeño fue calculada como 196 mujeres por centro teniendo en cuenta que cada Centro cubre una población estimada de 50 000 mujeres[12] y suponiendo que el 9% de la población encuestada sufriría DM-II[13] con un error estimado del 5% y un intervalo de confianza del 95%. Al menos 250 encuestas fueron solicitadas en cada centro.

Herramientas

Datos generales

Para registrar los datos, el cuestionario detallado anteriormente fue construido y validado con 50 mujeres antes de la implementación en los centros de América Latina afiliados a la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC) que participan en este estudio; el llamado REDLINC V.

Variables de estudio

Se recogieron datos sobre edad, nivel educativo (años de escolaridad), paridad, estado menopáusico, años de posmenopausia, menopausia quirúrgica y estado civil o si en la actualidad tiene un compañero. Además, estilo de vida y otros factores personales, es decir fumar, el consumo de alcohol y actividad física, fueron incluidos en los datos. El tipo de atención médica, el uso de drogas, antecedentes de enfermedades crónicas, atención psiquiátrica, así como el uso de psicofármacos y la terapia hormonal y terapia/alternativa para la menopausia o anticonceptivos fueron evaluados. A cada grupo le fue asignado un número de centro de REDLINC (ciudad y país).

Definición de las variables

Insuficiente nivel educativo fue considerado como 12 años de escolaridad o menos[14]. Las definiciones de estado menopáusico se basaron en el STRAW[15]: (las mujeres premenopáusicas con menstruación regular); perimenopausia (menstruación irregular > 7 días desde su ciclo normal); posmenopausia temprana (1- 4 años); y posmenopausia tardía (= 5 años). Las mujeres premenopáusicas fueron divididas en dos grupos: aquellas que eran mayores y las menores de 45 años de edad. Otras características fueron definidas como: fumadora actual: = un cigarrillo al día; alcohol: = un trago semanalmente; obesidad: índice de masa corporal (IMC) = 30 kg/m^2; obesidad abdominal: circunferencia de cintura = 88 cm; hipertensión: presión arterial = 140/90 mmHg o uso de terapia antihipertensiva y diabetes mellitus; diagnóstico médico (glucemia > 125 mg/dl en dos ocasiones) o el uso de fármacos hipoglicemiantes. Ciudades con altitudes > 2500 m eran consideradas como ciudades altas y aquellas con temperaturas máximas promedio > 30°C eran considerados como ciudades calientes.

Escala de puntuación de la menopausia

La escala de puntuación de la menopausia (MRS)[16] es un cuestionario que evalúa la presencia e intensidad de 11 síntomas climatéricos. Se divide en tres subescalas: 1) somáticas: oleadas de calor, malestar del corazón, trastornos del sueño y problemas osteo-musculares; 2) Psicológica: estado de ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad y agotamiento físico y mental; y 3) Urogenital: problemas sexuales, problemas de vejiga y sequedad vaginal. La encuestada ofrece su percepción personal al chequear una de cinco posibles cajas de 'gravedad' para cada uno de los ítems de 0 a 4 (0, no me quejo; 1, leve; 2, moderado; 3, severo; 4, síntomas extremadamente severos). El total de las puntuaciones de cada uno de los dominios se obtiene sumando las calificaciones de los elementos individuales de los dominios respectivos. Cuanto mayor sea la puntuación, más aumenta el deterioro de la

calidad de vida. Si la calificación total es superior a 16 puntos, hay un deterioro grave en la calidad de vida. Este cuestionario ha sido traducido a 27 idiomas y validado en varios países de habla hispana[17,18].

Escala de depresión y ansiedad de Goldberg

La escala de ansiedad y depresión de Goldberg (GADS)[19] para el diagnóstico de ansiedad o depresión también distingue entre ellos y sus respectivas intensidades. La GADS tiene dos subescalas cada una con nueve preguntas sí - no: ansiedad (preguntas 1- 9) y depresión (preguntas 10-18). Ha sido validada en español por Montón y cols[20].

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico EPI-INFO (versión 3.5.1 2008, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; OMS, Basilea, Suiza). Los resultados fueron presentados como promedio ± desviación estándar (SD) y porcentajes (intervalo de confianza 95%, IC). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de la distribución de los datos; la prueba de Bartlett fue utilizada para evaluar la homogeneidad de la varianza medida. De acuerdo al grupo, se realizaron comparaciones con la prueba de t -de student (medios), análisis de varianza (varios datos continuos) o la Prueba de Mann-Whitney (datos no paramétricos). Porcentajes entre los grupos fueron evaluados con la prueba de x^2. Un valor $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Se realizaron dos modelos de regresión logística para la evaluación simultánea de diversas variables influenciando la presencia de DM-II o la menopausia (variable dependiente). Las variables independientes para introducir en el modelo de regresión fueron las siguientes: depresión, ansiedad, Goldberg (Sí/No), fuma actualmente (Sí/No), alcohol (Sí/No), obesidad (Sí/No), hipertensión arterial (Sí/No), diabetes mellitus (Sí/No), edad avanzada (Sí = 50 años, medianas), estado posmenopáusico (Sí/No), menopausia quirúrgica (Sí/No), síntomas vasomotores (Sí/No), uso de medicamentos (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal para la menopausia, drogas psicotrópicas), tener una pareja estable (Sí/No), y bajo nivel de escolaridad (= 12 años, sí). La entrada de variables en el modelo se consideró con un nivel de significancia 5% y el procedimiento realizado fue progresivo. Interacciones entre las variables significativas encontradas durante el modelo de regresión también se consideraron para la construcción del modelo de final. La adecuación del modelo de regresión fue demostrada con la prueba de Hosmer-Lemeshow para utilidad del ajuste.

Resultados

La tasa de rechazo de participación en el estudio fue de 7,9%, quedando 6079 encuestas para el análisis. Las características generales de todas las mujeres estudiadas se presentan en la tabla 1. El estudio encontró que 410 mujeres (6.7%) eran diabéticas. La edad media fue de 49,7 ± 5.4 años y la escolaridad promedio de 10,8 ± 4.9 años. Un porcentaje relativamente alto (36,8%) vivía en ciudades ubicadas a 2500 m sobre el nivel del mar y con temperaturas sobre 30 ºC (40.5%); 68,9% de las mujeres tenía una pareja estable, y el número promedio de hijos era 2,6 ± 1,6. Más de la mitad (57,6%) estaban en la posmenopausia y 13,2% utilizaban terapia de reemplazo hormonal; 11.3% eran fumadoras, y 17.4% bebía al menos un trago de alcohol por semana. Ansiedad y la depresión afectaron a la mitad de las mujeres y aproximadamente el 20% usaba drogas psicotrópicas o eran sedentarias, obesas e hipertensas. Más de la mitad de las encuestadas consideraron gozar de buena salud.

La tabla 1 muestra que las mujeres diabéticas tienen diferentes características en comparación con aquellas que no son diabéticas. Son mayores (52,0 ± 5.4 vs. 49,7 ± 5,4 años, $p < 0.0001$), un menor número de ellas vive en ciudades ubicadas por encima de 2500 m sobre el nivel del mar (30,5% frente a un 37,2%, $p < 0.006$), tienen una mayor paridad (2,9 ± 1.7 vs 2,5 ± 1.5 hijos, $p < 0.001$), la edad promedio de su menopausia es menor (48,4 vs 50,1 años de edad) y utilizan con más frecuencia TRH (21,2% frente al 12,6%, $p < 0.001$). Por otra parte, las mujeres diabéticas experimentan más ansiedad, depresión y usan drogas psicotrópicas, tienen

Tabla 1. Características epidemiológicas de mujeres diabéticas y no diabéticas. Los datos se presentan como medias ± desviaciones estándar o porcentajes

	Todas (n = 6079)	No diabéticas (n = 5669)	Diabéticas (n = 410)	Valor p
Edad (años)	49.7 ± 5.4	49.7 ± 5.4	52.0 ± 5.4	0.0001 *
Años de estudio	10.8 ± 4.9	10.8 ± 4.9	10.8 ± 5.0	ns *
Vivir a grandes alturas (? 2500 m)	36.8	37.2	30.5	< 0.006 †
Vivir en ciudades calientes (>30ºC)	40.5	40.7	36.6	ns †
Vivir con pareja estable	68.9	68.6	72.2	ns †
Paridad	2.6 ± 1.6	2.5 ± 1.5	2.9 ± 1.7	< 0.0001 †
Postmenopáusica	57.6	56.4	73.9	< 0.0001 †
Edad mediana de la menopausia	49.8	50.1	48.5	
Uso de terapia hormonal	13.2	12.6	21.2	< 0.0001 †
Fumadora actual	11.3	11.3	11.0	ns †
Alcohol (? 1 trago a la semana)	17.4	19.7	14.4	ns †
Ansiedad (Goldberg)	59.7	59.3	65.6	< 0.01 †
Depresión (Goldberg)	46.5	45.9	55.1	< 0.0002 †
Uso drogas psicotrópicas	20.4	19.5	31.7	< 0.0001 †
Obesidad (IMC ? 30 kg/m2)	18.5	17.9	28.0	< 0.0001 †
Circunferencia abdominal ? 88 cm	40.0	39.0	53.4	< 0.0001 †
Actividad física (30 min/4veces/sem)	19.5	19.5	18.5	ns †
Hipertensión	22.9	20.4	56.8	< 0.0001 †
Buena salud (auto percepción)	55.1	55.9	44.4	< 0.0001 †

*, prueba de t de student; † prueba chi2
IMC, índice de masa corporal; ns, no significativo.

mayor obesidad, mayor circunferencia de la cintura e hipertensión arterial. En general, las mujeres diabéticas tienen una pobre percepción de su salud.

La tabla 2 presenta la prevalencia diabetes y las razones de disparidad (OR) de las diferentes variables observadas con mayor prevalencia en las mujeres diabéticas en la tabla 1. La edad sólo comienza a aumentar el riesgo a los 50 a 54 años de edad (OR 1.76; IC 95% 1.23 - 2.53), y el riesgo aumenta de manera importante durante el quinquenio de 55 a 59 años (OR 3.03; IC 95% 2.15 - 4.30). Estar en sobrepeso implica un aumento significativo en el riesgo (OR 1.74; IC 95% 1.35 - 2,25), y en mujeres obesas este aumento es uniformemente superior (OR 2.43; IC 95% 1.82-3.23). Una circunferencia abdominal = 88 cm tiene un riesgo equivalente a ser obeso (OR 1.79; IC 95% 1.46-2.21). El principal factor de riesgo encontrado durante este estudio fue la hipertensión arterial (OR 5.13; IC 95% 4.14 - 6,35). El tener una menopausia temprana implica un mayor riesgo de DM-II (OR 1.85; IC 95%: 1.16-2.97); dicho riesgo aumenta en la posmenopausia tardía (OR 3.39; IC 95% 2.17-5,35). La menopausia quirúrgica y el uso de la terapia de reemplazo hormonal parecen tener un riesgo significativo para la aparición de diabetes. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo (OR 0.42, IC 95%: 0,26-0,66), lo mismo que vivir en las ciudades ubicadas en = 2500 m sobre el nivel del mar (OR 0,74; IC 95% 0.59-0,93). Depresión, ansiedad y el uso de drogas psicoactivas se asociaron con aumento del riesgo de la diabetes.

La tabla 3 presenta el modelo de regresión logística donde la hipertensión arterial es la

Tabla 2. Variables asociadas con el riesgo de diabetes tipo II en mujeres de edad media

Variables	Número total de mujeres	Porcentaje de mujeres con diabetes (Intervalo de confianza 95%)	OR (Intervalo de confianza 95%)
Edad (años)			
40-44	1175	4.1 (3.1 - 5.4)	1.00
45-49	1692	4.3 (3.4 - 5.4)	1.06 (0.72 - 1.57)
50-54	1761	7.0 (5.9 - 8.3)	1.76 (1.23 - 2.53)
55-59	1451	11.4 (9.9 - 13.2)	3.03 (2.15 - 4.30)
Indice de masa corporal (kg/m2)			
< 18.5	113	1.8 (0.2 - 6.2)	0.38 (0.06 - 1.63)
18.5 - 24.9	2248	4.5 (3.7 - 5.4)	1.00
25 - 29.9	2491	7.5 (6.6 - 8.7)	1.74 (1.35 - 2.25)
≥ 30	1127	10.2 (8.5 - 12.2)	2.43 (1.82 - 3.23)
Circunferencia abdominal ? 88 cm			
No	3649	5.2 (4.5 - 6.0)	1.00
Sí	2430	9.0 (7.9 - 10.2)	1.79 (1.46 - 2.21)
Hipertensión arterial			
No	4668	3.8 (3.3 - 4.4)	1.00
Sí	1391	16.8 (14.8 - 18.8)	5.13 (4.14 - 6.35)
Estado menopáusico			
Premenopausia, 40-44 años	711	3.5 (2.3 - 5.2)	1.00
Premenopausia, ? 45 años	949	4.8 (3.6 - 6.5)	1.40 (0.82 - 2.38)
Perimenopausia	916	3.9 (2.8 - 5.5)	1.12 (0.65 - 1.96)
Postmenopausia temprana (< 5 a)	1758	6.3 (5.2 - 7.6)	1.85 (1.16 - 2.97)
Postmenopausia tardía (? 5 a)	1745	11.0 (9.6 - 12.6)	3.39 (2.17 - 5.35)
Menopausia quirúrgica			
No	5120	6.1 (5.4 - 6.8)	1.0
Sí	959	10.3 (8.5 - 12.5)	1.78 (1.39 - 2.28)
Terapia hormonal			
No	5275	6.1 (5.5 - 6.8)	1.00
Sí	804	10.8 (8.8 - 13.2)	1.86 (1.43 - 2.41)
Contraceptivo hormonal			
No	5378	7.2 (6.5 - 7.8)	1.00
Sí	701	3.1 (2.0 - 4.8)	0.42 (0.26 - 0.66)
Vivir a gran altura (? 2500 m)			
No	3844	7.4 (6.6 - 8.3)	1.00
Sí	2235	5.6 (4.7 - 6.6)	0.74 (0.59 - 0.93)
Vivir en ciudades calientes (>30ºC)			
No	3620	7.2 (6.4 - 8.1)	1.00
Sí	2459	6.1 (5.2 - 7.1)	0.84 (0.68 - 1.04)
Ansiedad (Goldberg)			
No	2451	5.8 (4.9 - 6.8)	1.00
Sí	3628	7.4 (6.6 - 8.3)	1.31 (1.06 - 1.63)
Depresión (Goldberg)			
No	3523	5.7 (4.9 - 6.5)	1.00
Sí	2826	8.0 (7.0 - 9.1)	1.45 (1.18 - 1.79)
Uso drogas psicotrópicas			
No	4841	5.8 (5.2 - 6.5)	1.00
Sí	1238	10.5 (8.9 - 12.4)	1.91 (1.52 - 2.40)

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con diabetes tipo II: análisis de regresión logística. Variables removidas del modelo: depresión (Goldberg), ansiedad (Goldberg), fumadora, postmenopausia, menopausia quirúrgica, pareja estable, educación (> 12 años), actividades físicas

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%
Hipertensión arterial	4.29	3.47 - 5.31
Uso de drogas psicotrópicas	1.54	1.22 - 1.94
Edad ? 50 años	1.48	1.17 - 1.86
Indice de masa corporal ≥ 25 kg/m2	1.47	1.15 - 1.89
Terapia hormonal	1.46	1.11 - 1.92
Circunferencia abdominal ? 88 cm	1.32	1.06 - 1.65
Consumo de alcohol (≥ 1 vez/semana)	0.73	0.54 - 0.98
Vivir en ciudades altas (≥ 2500 m)	0.70	0.53 - 0.91
Vivir en ciudades calientes (>30ºC)	0.67	0.51 - 0.88
Uso de anticonceptivos	0.65	0.35 - 0.87

variable con asociación más fuerte con el riesgo de DM-II (OR 4.29; IC 95% 3.47- 5.31). La posmenopausia ajustada solo por edad sigue siendo un factor de riesgo para la diabetes (OR 1.54; IC 95% 1.15-2.05), pero, cuando las variables de la tabla 3 se incluyeron en el modelo, esta asociación desapareció.

La tabla 4 muestra el porcentaje de mujeres con menopausia natural a diferentes edades según la ausencia o presencia de DM-II. En el rango de edad de 40 a 44 años, sólo un 13,2% de mujeres no diabéticas había experimentado la menopausia natural; este porcentaje aumenta hasta 29,5% en las mujeres diabéticas de la misma edad. El riesgo de ser posmenopáusica en las mujeres diabéticas de 40-44 años de edad aumenta casi tres veces (OR 2.76; IC 95%1.32- 5,67). Después de ajustar los factores de confusión relacionados el OR no cambió significativamente dentro de ese grupo de mujeres (OR 2.71; IC 95% 1.38-5.34). Por otro lado en las mujeres > 45 años de edad, la diabetes no se asoció con un mayor riesgo de convertirse en posmenopáusicas.

La tabla 5 presenta los 11 síntomas climatéricos evaluados por la MRS en las mujeres diabéticas y normales. Las mujeres diabéticas tienen más riesgo de experimentar problemas del sueño asociados (OR 1,51; IC 95% 1.20-1.90), malestar osteo-muscular (OR 1,42; IC 95% 1.13-1,80), ansiedad (OR 1.31; IC 95% 1.06-1.61), agotamiento físico y mental (OR 1.54; IC 95% 1.21-1,98) y síntomas genitourinarios. El riesgo de tener deterioro en la calidad de vida de las mujeres diabéticas debido a los síntomas del climaterio es 34% más alto que en mujeres no diabéticas (OR 1.34; IC 95%: 1,02-1.778). Sin embargo, en un modelo de regresión logística, después de ajustar

Tabla 4. Mujeres con menopausia natural a diferentes edades de acuerdo a la ausencia o presencia de diabetes tipo II

Edad (años)	Número de mujeres	Número de mujeres postmenopáusicas	Porcentaje de mujeres postmenopáusicas		OR (intervalo de confianza 95%)
			No diabéticas	Diabéticas	
40 - 44	1082	1.22 - 1.94	13.2 (11.2 - 15.4)	29.5 (16.8 - 45.2)	2.76 (1.32 - 5.67)
45 - 49	1462	1.17 - 1.86	25.9 (23.6 - 28.3)	35.0 (23.1 - 48.4)	1.54 (0.86 - 2.75)
50 - 54	1464	1.15 - 1.89	61.7 (59.1 - 64.3)	59.3 (48.5 - 69.5)	0.91 (0.57 - 1.43)
55 - 59	1112	0.35 - 0.87	100.0	100.0	-

Tabla 5. Sintomatología climatérica en mujeres diabéticas y no diabéticas

Dominios	Porcentaje de prevalencia de sintomatología (intervalo de confianza 95%)		OR (intervalo de confianza 95%)
	No diabéticas	Diabéticas	
Dominio somático			
Oleadas de calor, sudoración	55.3 (54.0 - 56.6)	58.0 (53.1 - 62.8)	1.12 (0.91 - 1.38)
Malestar cardíaco	34.5 (33.3 - 35.7)	37.3 (32.7 - 42.2)	1.13 (0.91 - 1.40)
Problemas de sueño	61.5 (60.2 - 62.8)	70.7 (66.0 - 75.0)	1.51 (1.20 - 1.90)
Malestar muscular/óseo	66.3 (65.0 - 67.5)	73.7 (69.1 - 72.8)	1.42 (1.13 - 1.80)
Dominio psicológico			
Animo depresivo	58.1 (56.8 - 59.3)	62.2 (57.3 - 66.9)	1.19 (0.96 - 1.47)
Irritabilidad	59.0 (57.7 - 60.3)	60.5 (55.6 - 65.2)	1.06 (0.86 - 1.32)
Ansiedad	47.4 (46.1 - 48.7)	54.1 (49.2 - 59.0)	1.31 (1.06 - 1.61)
Cansancio físico y mental	68.8 (67.6 - 70.0)	77.3 (72.9 - 81.2)	1.54 (1.21 - 1.98)
Dominio genitourinario			
Problemas sexuales	44.6 (43.3 - 45.9)	51.0 (46.0 - 55.9)	1.29 (1.05 - 1.59)
Problemas de vejiga	40.6 (39.3 - 41.9)	49.0 (44.1 - 54.0)	1.41 (1.14 - 1.73)
Sequedad de la vagina	46.9 (45.6 - 48.2)	57.3 (52.4 - 62.1)	1.52 (1.23 - 1.87)
Calidad de vida alterada (MRS puntaje = 17)	13.9 (13.0 - 14.8)	17.8 (14.3 - 21.9)	1.34 (1.02 - 1.77)

por edad, menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales y drogas psicotrópicas, obesidad, actividad física, años de escolaridad, fumar, altitud y temperatura de las ciudades donde viven las mujeres, la DM-II no se asoció con deterioro en la calidad de vida debido a una mayor sintomatología climatérica (OR 1.05; IC 95% 0,79-1,38).

La tabla 6 presenta los resultados obtenidos con la GADS. Las mujeres diabéticas sentían que habían disminuido, perdió el interés en las cosas y se sentían peor en la mañana ($p < 0.005$) en la mayoría de los ítems de depresión. También informaron que habían estado durmiendo mal, se han preocupado más por su salud, han tenido dolores de cabeza o dolores de cuello y han tenido más dificultad para dormirse que otras mujeres en este estudio ($p < 0.005$).

Discusión

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) informó que 366 millones de personas tenían diabetes en 2011 y que para el año 2030 esto habrá aumentado a 552 millones. El número de personas con el tipo 2 diabetes está aumentando en todos los países. La mayoría de personas con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. En 2011, el 4,4% de la población adulta mundial tenía diabetes. La prevalencia mundial estimada fue de 8,3% en 2011[21]. La tasa de prevalencia del 3,1% para la región del Pacífico Occidental es significativamente inferior al 7,9% en Norte América y 7,8% en la región europea. En América Latina, la IDF estimó una prevalencia del 5,5%. El porcentaje en este estudio fue de 6,7%, lo cual concuerda con los cálculos de la IDF, aunque éstos fueron hechos hace una década. La IDF, calcula para el año 2025, que la prevalencia de diabetes en el mundo llegará a 6,3%. Para la misma fecha, más del 7% de la población adulta de América Latina tendrá diabetes.

Cuando se comparan las características epidemiológicas de las mujeres diabéticas con las de mujeres normales, este estudio encontró una serie de diferencias relacionadas con la edad, peso, menopausia, etc., pero al realizar

Tabla 6. Escala de ansiedad - depresión de Goldberg en mujeres diabéticas y no diabéticas

	Respuestas 'Sí' (%)		
	No diabéticas (n = 5669)	**Diabéticas (n = 410)**	**Valor p**
Items de depresión			
¿Ha ido perdiendo energía?	55.8	62.4	< 0.08
¿Ha perdido el interés en las cosas?	30.7	38.0	< 0.001
¿Ha perdido confianza en sí misma?	18.5	20.3	ns
¿Se ha sentido sin esperanzas?	21.7	23.9	ns
¿Ha tenido dificultad para concentrarse?	7.0	8.3	< 0.008
¿Ha perdido peso? (Debido a pobre apetito)	7.0	7.8	ns
¿Se ha estado despertando temprano?	7.0	7.6	< 0.005
¿Se ha sentido lenta?	39.2	48.0	< 0.0004
¿Tiende a sentirse peor en la mañana?	32.5	39.8	< 0.002
% Depresión (? 3 respuestas 'Sí')	45.9	55.1	< 0.002
Items de ansiedad			
¿Se ha sentido estando en el límite?	45.2	48.8	ns
¿Se ha estado preocupando mucho?	58.2	60.2	ns
¿Ha estado irritable?	40.4	42.2	ns
¿Ha tenido dificultad para relajarse?	40.0	42.9	ns
¿Ha estado durmiendo mal?	51.1	62.2	< 0.0001
¿Ha tenido dolor de cabeza o en el cuello?	60.5	67.6	< 0.004
¿Ha tenido alguno de los siguientes: temblor, zumbido, mareos, sudoración, diarrea?	47.9	53.2	< 0.03
¿Se ha estado preocupando por su salud?	55.4	66.3	< 0.0001
¿Ha tenido dificultad para quedarse dormida)	47.3	60.5	< 0.0001
% Ansiedad (? 4 respuestas 'Sí')	59.3	65.6	< 0.01

ns, no significativo

una regresión logística, la asociación persistió tan sólo para unas pocas variables. La hipertensión en el modelo de regresión logística es el principal factor de riesgo para DM-II y cuadruplica el riesgo en este grupo de mujeres de América Latina. Progetto Menopausa Italia, un estudio de más de 40 000 mujeres con síntomas climatéricos, localiza la hipertensión arterial dentro de los principales factores de riesgo para la diabetes con un OR de 3.03 (IC del 95%: 2,62 - 3,31)[22]. Otro estudio, representativo de todo México, estudió a 45 000 individuos de ambos sexos > 20 años de edad y también encontró que la hipertensión es un de factor de riesgo significativo para la diabetes en ambos sexos, pero especialmente en las mujeres[23]. No es de extrañar que la hipertensión sea también frecuente en las mujeres diabéticas, teniendo en cuenta que hay una superposición substancial entre la diabetes y la hipertensión en etiología y los mecanismos de la enfermedad. Obesidad, inflamación, estrés oxidativo y la resistencia a la insulina se cree que son las vías comunes[24].

Nuestro estudio también encontró que el envejecimiento es otro factor que aumenta el riesgo de diabetes en las mujeres. Cuando se comparan mujeres de 40 a 44 años de edad con mujeres de 55 a 59 años, el riesgo para estas últimos se triplicó. Esta progresión del riesgo es similar a los hallazgos del estudio italiano acerca de la diabetes durante el climaterio que indica que, si consideramos a las mujeres < 50 años de edad como el riesgo de base, el OR de

diabetes aumenta de 1,31 en mujeres de 50 - 52 años de edad a 1.66 en mujeres de 53 - 56 años y a 2.84 en mujeres > 56[25]. En la asociación entre diabetes y edad, el aumento de la acumulación de grasa abdominal que se produce con la edad juega un papel muy importante. Por otra parte, la disminución en el tamaño y la fuerza de los músculos, que son tejidos importantes para el metabolismo de la glucosa, puede conducir a la reducción de la actividad física en las personas mayores. Estos cambios finalmente conducen a un aumento de la resistencia a la insulina[26]. A esto, es necesario agregar también se han descrito varias anormalidades en los islotes de células beta y la secreción de insulina en los ancianos (es decir, aumento en la deposición amiloidea y secreción disminuida de amilina, deteriorada, alteración en la secreción pulsátil de insulina, sensibilidad a la insulina disminuida de las células beta pancreáticas a las hormonas intestinales insulinotrópicas y menor respuesta de la insulina a los estímulos diferentes a la glucosa como la arginina)[25]. Por lo tanto, hay una interacción entre aumento de resistencia a la insulina y disminución en la secreción de insulina que en gran medida explican el metabolismo anormal de glucosa en las personas de edad avanzada.

Los factores IMC = 25 kg/m^2 y perímetro abdominal = 88 cm también fueron encontrados como factores de riesgo para la diabetes en las mujeres. Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los estudios que evalúan algunos de estos parámetros como factores de riesgo para la diabetes. Por ejemplo, un estudio[25] en mujeres indica un aumento del riesgo para diabetes de 4.49 cuando las mujeres con IMC = 26 kg/m^2 se comparan con las mujeres con BMI < 24 kg/m^2. La relación entre sobrepeso y diabetes es un concepto ampliamente conocido y aceptado, pero esta relación parece cambiar en algunos grupos étnicos. Por ejemplo, el riesgo de diabetes aumenta en poblaciones asiáticas con un IMC menor que en poblaciones occidentales[27].

En cuanto a la influencia de la menopausia en el riesgo de diabetes, nuestro estudio demostró en el análisis univariado que la mujer posmenopáusica, sea natural o quirúrgica, era más propensa a desarrollar diabetes y este riesgo persistió cuando se ajustó solamente para edad. Este resultado es consistente con el estudio italiano sobre menopausia y diabetes que demuestra que las mujeres con menopausia natural tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes en todos los rangos de edad[25]. Sin embargo, cuando en nuestro modelo de regresión logística se incluyeron variables de riesgo aparte de la edad, la postmenopausia natural o quirúrgica dejó de ser un factor de riesgo para la diabetes. Asimismo, un estudio norteamericano no mostró ninguna asociación entre la menopausia natural y el riesgo de diabetes[28]. Un estudio reciente que analiza este tema concluyó que el riesgo de diabetes parece estar más relacionado con factores asociados con el envejecimiento cronológico y las hormonas sexuales en lugar de cambios en el estado menopáusico *per se*[7].

Diferentes estudios han demostrado que la TH posmenopáusica reduce el riesgo de diabetes mellitus[25,29]. Sin embargo, nuestro estudio demostró que la TH aumenta el riesgo para de diabetes. Hay que tener en cuenta que esta población es étnicamente diferente a los grupos estudiados en publicaciones anteriores y puede tener variantes genéticas de los receptores de estrógenos que podrían determinar un riesgo diferente de la poblaciones Anglo, entre las que se han realizado la mayoría de los estudios. De hecho, polimorfismos en los receptores a del estrógeno se han descrito en mujeres diabéticas que, cuando están presentes, están asociadas con niveles bajos de adiponectina[32] una condición que implica un mayor riesgo de diabetes[33]. Otra posible explicación podría ser que las mujeres en nuestro estudio, a diferencia de los estudios anteriores, fueron evaluadas varios años después de la publicación de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), estudio que introdujo cambios en la prescripción de la terapia de reemplazo hormonal que incluyen el uso de dosis más bajas de estrógeno. Curiosamente, las mujeres en nuestro estudio que utilizaban anticonceptivos hormonales orales (que tienen efectos metabólicos más poderosos que la terapia de reemplazo hormonal), tuvieron un menor riesgo de diabetes, lo mismo que el de las mujeres pre-WHI. Los esteroides hormonales sintéticos que están presentes en los anticon-

ceptivos orales se asocian con riesgo de deterioro de tolerancia a la glucosa porque ellos pueden inducir resistencia a la insulina.

Los factores asociados con un menor riesgo de DM-II en nuestro estudio, además de los anticonceptivos orales, incluyen vivir en ciudades de gran altitud o en lugares con climas cálidos. La Organización Panamericana de la Salud, de acuerdo con nuestra observación, ha indicado que la prevalencia de DM-II en las poblaciones ubicadas en ciudades > 3000 m arriba del nivel del mar es casi la mitad de lo que se encontró en estratos socioeconómicos y grupos étnicos similares que viven en las ciudades ubicadas en niveles más bajos[34].

La mayor captación de glucosa por el tejido muscular, causado por la hipoxia crónica, podría ser una de las causas de este menor riesgo de diabetes[35]. Por el contrario, nuestro estudio encontró que vivir en ciudades con clima cálido es un factor protector independiente. Sin embargo, no hemos sido capaces de encontrar una relación entre la temperatura y el riesgo de diabetes en la literatura. Otro factor protector es el consumo de alcohol. El consumo alto de alcohol aumenta el riesgo anormal de la regulación de la glucosa en los hombres. En las mujeres, las asociaciones son más complejas, con una disminución del riesgo con una ingesta baja o mediana y aumento del riesgo con el consumo alto de alcohol[36]. Este estudio demostró que la edad de la menopausia en mujeres diabéticas fue menor que en mujeres no diabéticas (48,5 vs 50,1 años de edad). El Estudio de Salud de la Mujer a través de la Nación (SWAN) en una muestra multiétnica en los Estados Unidos y mostró la misma tendencia, pero con una diferencia mayor, 2.8 años menos de edad de la menopausia en las mujeres diabéticas[37]. Sin embargo, ese estudio incluyó mujeres diabéticas, un grupo del tipo I donde la menopausia había ocurrido 6 años antes que en el grupo de mujeres de control[38]. En contraste, nuestro estudio sólo incluyó mujeres con diabetes tipo II, lo que podría explicar la diferencia que existe con los resultados del SWAN. Asimismo, este último estudio incluyó principalmente mujeres caucásicas y afro-americanas (95%), mientras que el nuestro sólo incluye mujeres hispanas. Por el contrario, al llevar a cabo un análisis estratificado, observamos que el riesgo que tienen las mujeres diabéticas de entrar en la menopausia vs las mujeres no diabéticas casi se triplicó en las mujeres de 40 a 44 años de edad, pero en las mujeres mayores esta diferencia desapareció. Esta observación puede llevarnos a considerar que es en un subgrupo de mujeres diabéticas en quien los trastornos metabólicos de la enfermedad acelerarán el envejecimiento reproductivo y por lo tanto, experimentarán una menopausia temprana. Por otra parte, otros grupos de mujeres diabéticas no seguirían esta tendencia hacia una menopausia más temprana, lo que explicará nuestra observación que las mujeres diabéticas > 45 años de edad tienen el mismo riesgo de experimentar la menopausia que las mujeres no diabéticas.

Este estudio tiene las limitaciones de los estudios de corte transversal llevado a cabo con escalas que pueden conducir a resultados subjetivos. El poder de este estudio radica en la participación de una amplia población de mujeres de diferentes países de América Latina.

Como un punto final, en relación con el efecto de la diabetes sobre los síntomas climatéricos en el análisis univariado, encontramos deterioro en la calidad de vida debido a esta sintomatología en las mujeres diabéticas. Un análisis agrupado de una población con DM-II en Alemania, estratificado por edad y sexo y utilizando un instrumento de la vida no-específico para climaterio (Formulario Corto de Encuesta de Salud de 36-ítems), también indica que la DM-II deteriora significativamente la calidad de vida de las mujeres, especialmente en cuanto a la salud mental[39]. Sin embargo, en nuestro estudio, usando un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida en el climaterio (MRS) y después de ajustar para factores de confusión relacionados se encontró que el deterioro en la calidad de vida asociado con la diabetes, como se muestra en el análisis univariado, desaparece.

Conclusiones

Este estudio indica que la prevalencia de la diabetes tipo II reportada (6.7%) está de acuerdo con el valor proyectado para América Latina durante esta década. La obesidad, la edad, la

hipertensión arterial y el uso de drogas psicotrópicas están asociados con un mayor riesgo de diabetes. La menopausia no incrementa este riesgo. En contraste, la diabetes triplica el riesgo de la menopausia en las mujeres menores de 45 años de edad. Aunque las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de experimentar síntomas climatéricos deterioro y de su calidad de vida, este riesgo mayor desaparece si se ajusta por variables como la edad, la obesidad y la hipertensión, entre otras cosas.

Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC)

A. Monterrosa-Castro, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; J. E. Blümel, Universidad de Chile, Santiago, Chile; K. Portela-Buelvas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; E. Mezones-Holguin, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú; G. Barón, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia; A. Bencosme, Hospital Metropolitano, Santiago, República Dominicana; Z. Benítez, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay; L. M. Bravo, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; A. Calle, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; P. Chedraui, Universidad Católica, Guayaquil, Ecuador; D. Flores, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile; M. T. Espinoza, Caja de Salud de la Banca Privada, Cochabamba, Bolivia; G. Gómez, Universidad del Valle, Cali, Colombia; J. A. Hernández-Bueno, Atención Médica Integral para la Mujer, México, México; F. Laribezcoa, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú; S. Lima, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay; Mabel Martino, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; D. Mostajo, Unidad de Diagnóstico Médico, Santa Cruz, Bolivia; E. Ojeda, Universidad Andina del Cusco, Cusco, Perú; W. Onatra, Universidad Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia; H. Sánchez, Hospital de SOLCA, Machala, Ecuador; D. Navarro, Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba; K. Tserotas, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá, Panamá; M. S. Vallejo, Universidad de Chile, Santiago, Chile; S. Witis, Hospital de Clínicas San Martín, Buenos Aires, Argentina; M. C. Zúñiga, Obra Social de Empleado Públicos, Mendoza, Argentina.

Conflicto de interés Los autores no reportan conflictos de interés. Solo los autores son responsables por el contenido y la escritura de este artículo.

Fuente de financiación Nil.

Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and menopause. *Maturitas* 2009;63:200-203.
3. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1061-1065.
4. Roglic G. Diabetes in women: the global perspective. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104 (Suppl 1):S11-S13.
5. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol* (Oxf) 2011;203:259-269.
6. Szmuilowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:553-558.
7. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. Women's Health (Lond Engl) 2012;8:155-167.
8. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc* 2005;11:6-11.
9. Progetto Menopausa Italia Study Group. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001;8:290-295.
10. National Center for Health Statistics. Healthy people 2010. Final review. http://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hp2010_final_ review.pdf. Accessed: 14/04/2013
11. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997;277:925-926.
12. CEPAL-ECLAC. Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean 2010. Santiago, Chile: United Nations Publication, 2011.

13. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus. Tipo II. Washington, DC: OPS, 2008:9.

14. CEPAL. Panorama Social de América Latina. 2012. http www.eclac.org/publicaciones/xml/5/48455/Panorama. Social2012DocI-Rev.pdf. Accessed: 14/04/2013

15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.

16. Heinemman K, Ruebig A, Potthof P. The menopause rating scale (MRS): A methodological review. *Qual Life Res* 2004;2:45.

17. Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de Vida Relacionada con el Climaterio en una Población Chilena de Mujeres Saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:402-409.

18. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2007;57: 271-278.

19. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897-899.

20. Montón C, Pérez Echeverria MI, Campos R, et al. Escalas de Ansiedad y Depresión de Goldberg: Una Guía de Entrevista Eficaz ´para la Detección del Malestar Psíquico. Atención Primaria 1993;12:345-349.

21. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5 th edn. Brussels, 2012. Http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global burden. Accessed: 14/04/2013

22. Gruppo di studio Progetto Menopausa Italia. Risk factors for type II diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. *Climacteric* 2005;8:287-293.

23. Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus in Mexican adults: results from the 2000 National Health Survey. Salud Pública Méx 2007;49(Suppl 3): s331-S337.

24. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:160-166.

25. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31(Spec No. 2):5S27-34.

26. Kesavadev JD, Short KR, Nair KS. Diabetes in old age: an emerging epidemic. *J Assoc Physicians India* 2003;5:1083-1094.

27. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl 1):S5-S8.

28. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011;18: 857-868.

29. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-673.

30. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092-100.

31. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor And Prevention Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160: 979-983.

32. Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type II diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:250-255.

33. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.

34. Organización Panamericana de la Salud. *Guías ALAD de* Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo *II*. Washington, DC: OPS, 2008.

35. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R85-91.

36. Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type II diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med* 2012;29:441-452.

37. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22:1367-1376.

38. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type I diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001;50:1857-1862.

39. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without type II diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med* 2012;29:646-653.