Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020 marzo;88(3):146-153.

Cambios en la glucemia en ayunas durante la transición a la menopausia

Fasting plasmatic glucose changes during the menopausal transition.

Verónica Inaraja,[1] Israel Thuissard,[2] Cristina Andreu, [2] Esteban Jodar[1,3]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los cambios en la glucemia en ayunas en mujeres en transición a la menopausia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte de mujeres atendidas en el Hospital Quirón Salud de Madrid entre 2007 y 2018. Criterios de inclusión: diagnóstico del ginecólogo y al menos una medición en ayunas de la glucemia y perfil lipídico. Los reportes del laboratorio se clasificaron en perimenopáusicos o posmenopáusicos, según la fecha de la última menstruación. Para el análisis estadístico se utilizaron las siguientes pruebas: χ^2, t de Student, U-Mann Whitney (dependiendo del comportamiento paramétrico) y ANOVA.

RESULTADOS: Se incluyeron 1949 reportes de glucemia en ayunas: 459 (23.6%) en pacientes en la perimenopausia y 1490 (76.4%) en la posmenopausia (n = 275). La glucemia en ayunas fue significativamente mayor en las mujeres en la posmenopausia ($p < 0.001$). En el cambio de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo, según la fecha de la última menstruación, se observó un aumento continuo de la glucemia, sin diferencias significativas entre la peri y posmenopausia. La edad al momento de los estudios, la diabetes gestacional, los antecedentes familiares de diabetes y las concentraciones de triglicéridos se asociaron, de forma independiente, con la glucemia en ayunas ($p < 0.001$ en todos los casos).

CONCLUSIONES: Las diferencias en la glucemia en ayunas entre los periodos de perimenopausia y posmenopausia son significativas; sin embargo, los datos del cambio de la glucemia ajustados por edad y tratamiento sugieren que el estado menopáusico no actúa de forma independiente en la glucemia en ayunas. Los que sí influyeron fueron: la edad al momento de las mediciones, la diabetes gestacional, los antecedentes familiares de diabetes y las concentraciones de triglicéridos.

PALABRAS CLAVE: Perimenopausia; posmenopausia; glucosa sanguínea; diabetes, gestacional.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the fasting plasmatic glucose changes during the menopausal transition.

MATERIALS AND METHODS: This is a retrospective observational study of laboratory studies from women visited in hospital Quirón Salud de Madrid from 2007-2018 years. The inclusion criteria were one or more laboratory studies of fasting plasmatic glucose and lipid profile from women visited because of irregular menstruation, menopausal symptoms and/or amenorrhea. Laboratory studies values were classified as perimenopausal or posmenopausal based on their date of last menstruation. For quantitative variables, Student's T or Mann-Whitney U tests (depending on the normality distribution) were applied to analyze differences between perimenopausal and posmenopausal values. Chi-square or Fisher's exact test were used for qualitative variables. ANOVA test was performed to compare the glucose quartiles.

RESULTS: 1949 laboratory reports of fasting glucose were included: 459 (23.6%) were perimenopausal and 1490 (76.4%) were posmenopausal, from 275 women with 7.3 laboratory report-women. Fasting plasmatic glucose was higher at the posmeno-

[1] Licenciada, Escuela de Doctorado e Investigación, Universidad Europea de Madrid.
[2] Profesor, Escuela de Doctorado e Investigación, Universidad Europea de Madrid.
[3] Médico, jefe del servicio de Endocrinología, Hospital Quirón Salud, Madrid, España.

Recibido: octubre 2019
Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia
Verónica Inaraja
v.inaraja@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Inaraja V, Thuissard I, Andreu C, Jodar E. Cambios en la glucemia en ayunas durante la transición a la menopausia. Ginecol Obstet Mex. 2020 marzo;88(3):146-153.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3594

pausal samples ($p < 0.001$). The evolution of the fasting plasmatic glucose showed a continuous increase that starts during perimenopause. There were no significant differences in the evolution trend between perimenopause and posmenopause. Age in the moment of the blood sample, gestational diabetes, family history of diabetes and triglycerides levels were independently associated with fasting plasmatic glucose ($p < 0.001$ in all cases).

CONCLUSION: The differences in fasting blood glucose between periods of perimenopause and posmenopause are significant; however, data on age-adjusted blood glucose change and treatment suggest that menopausal status does not act independently on fasting blood glucose. Those that did influence were: age at the time of the measurements, gestational diabetes, family history of diabetes and triglyceride concentrations.

KEYWORDS: Perimenopause; Postmenopause; Blood Glucose; Diabetes, Gestational.

ANTECEDENTES

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres, junto con la edad y la hipercolesterolemia.[1,2] En 2016 fallecieron 22,674 personas en España, a causa de la diabetes mellitus: 12,713 eran mujeres.[3]

La relación entre la menopausia y la diabetes mellitus tipo 2 es controvertida. Algunos estudios parecen indicar que existe una asociación entre la menopausia y el aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2,[4,5] pero otros no.[6] Tampoco se ha determinado si la edad al momento de la menopausia, por si sola, constituye un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2.[7,8,9]

Según datos de 2016, la glucemia plasmática en ayunas elevada es uno de los principales factores de riesgo de años de vida disminuidos, ajustados por discapacidad en mujeres españolas.[3] La menopausia parece asociarse con un aumento del riesgo de prediabetes, medida como glucemia alterada en ayunas o como intolerancia a la glucosa.[4,10,11,12]

El objetivo de este estudio fue: evaluar los cambios en la glucemia en ayunas en mujeres en transición a la menopausia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte de mujeres atendidas en el Hospital Quirón Salud de Madrid entre 2007 y 2018 por consultas relacionadas con menstruación irregular, cese de la menstruación o síntomas climatéricos. Criterios de inclusión: mujeres en la perimenopausia, posmenopausia o síntomas climatéricos y, al menos, una determinación de la glucemia en ayunas y perfil metabólico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) conforme a los criterios de 2011 *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW + 10).[13] Los reportes de laboratorio se clasificaron en perimenopáusicos si la muestra de sangre se obtuvo hasta 11 meses después de la fecha de la última menstruación o posmenopáusicos, si se habían obtenido un año después de la fecha de la última menstruación. La información se reunió en la base de datos del hospital. El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación de los hospita-

les Quirón Madrid Salud y Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las variables continuas se describen con media ± desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana [RIC; rango intercuartílico] para las variables que no siguen una distribución normal. Para evaluar el comportamiento paramétrico se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de χ^2, t de Student y U-Mann Whitney (dependiendo del comportamiento paramétrico de las variables) para analizar las diferencias significativas entre los datos de perimenopausia y posmenopausia. Para evaluar las diferencias entre las distintas variables en los cuartiles de glucemia en ayunas se utilizó la prueba ANOVA. Para evaluar la posible asociación entre la glucemia en ayunas y las variables evaluadas se efectuó un análisis de regresión logística, con éste se eliminaron los datos de las mujeres diabéticas. Para evaluar la evolución de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo con base en la fecha de la última menstruación se efectuó un análisis de tendencias. Se calcularon las curvas de tendencia en el periodo de perimenopausia y posmenopausia y en tres segmentos diferentes: *1)* más de 12 meses antes de la última menstruación; *2)* entre 12 meses antes y 12 meses después de la última menstruación y *3)* más de 12 meses después de la última menstruación. Se consideraron valores con significación estadística los de $p < 0.05$. Todos los cálculos estadísticos se procesaron en el programa estadístico SPSS (versión 21.0 IBM Corp. USA).

Las muestras de sangre se recolectaron con al menos 10 horas de ayuno durante la noche. La glucemia en ayunas, el colesterol total, el c-HDL y los triglicéridos se midieron con las técnicas oportunas. La concentración de c-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald.

RESULTADOS

Se incluyeron 1949 mediciones de glucemia en ayunas: 459 (23.6%) en mujeres en la perimenopausia y 1490 (76.4%) en la posmenopausia. La media de determinaciones por mujer fue 7.3. Se practicaron 638 mediciones de laboratorio en pacientes perimenopáusicas (n = 278) y posmenopáusicas (n = 360) de 70 mujeres que cambiaron de estado reproductivo durante el estudio, al establecerse el diagnóstico de menopausia.

En el **Cuadro 1** se detallan las características de las mujeres incluidas en el estudio. Respecto

Cuadro 1. Características de las mujeres del estudio (n = 275)

Características	Total n (%)
Fumadoras	49 (17.82)
Consumo de alcohol	13 (4.73)
Diabetes gestacional	6 (2.2)
Hipertensión	40 (14.55)
Enfermedad cardiovascular	70 (25.45)
Osteoporosis	46 (16.7)
Fracturas osteoporóticas	10 (3.6)
Antecedentes familiares	
Enfermedad cardiovascular	50 (18.2)
Diabetes	47 (17.1)
Hipertensión	9 (3.3)
Osteoporosis	14 (5.1)
Tratamientos	
Antidiabético	13 (4.73)
Hipolipemiante	57 (20.7)
Anticoagulante	13 (4.7)
Antihipertensivo	38 (13.8)
Antiosteoporótico	43 (15.6)
Terapia hormonal sustitutiva	102 (53.1)
Anticonceptivo hormonal	121 (75.2)
Antidepresivo	24 (92.3)

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3594

de la diabetes y su tratamiento, 11 pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2, dos de ellas con antecedentes familiares de esta enfermedad. Otra paciente con el mismo diagnóstico tenía antecedente diabetes gestacional. Por lo que se refiere al tratamiento, 13 mujeres tomaban algún antidiabético.

Las concentraciones de glucemia en ayunas fueron significativamente más altas en el grupo de posmenopáusicas (mediana = 92.0 [14.0] mg/dL en perimenopausia y mediana = 96.0 [16.0] mg/dL en posmenopausia; $p < 0.001$). En el subgrupo de 70 mujeres que pasaron de la perimenopausia a la posmenopausia a lo largo del estudio, la mediana de las concentraciones de glucemia en ayunas aumentó de 91.0 [12.3] mg/dL a 96.0 [14.,0] mg/dL ($p < 0.001$).

En la **Figura 1** se representa la distribución de las mujeres por puntos de corte establecidos en la concentración de glucemia en ayunas (menos de 80 mg/dL, 80-126 mg/dL, más de 126 mg/dL), donde se observa que la cantidad de pacientes posmenopáusicas fue mayor en el grupo de glucemia en ayunas con más de 126 mg/dL ($p < 0.05$). Al dividir la población en cuartiles (**Cuadro 2**) se observa una distribución similar de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La edad de las mujeres al momento de la toma de las muestras y las concentraciones de triglicéridos fue mayor en el cuartil 4, respecto del resto de cuartiles ($p < 0.05$ en ambos casos). Sin embargo, la concentración de c-LDL y c-HDL fue similar en el cuartil más alto. También se encontró mayor cantidad de mujeres con hipertensión según se incrementaban las concentraciones de glucemia en ayunas ($p < 0.001$).

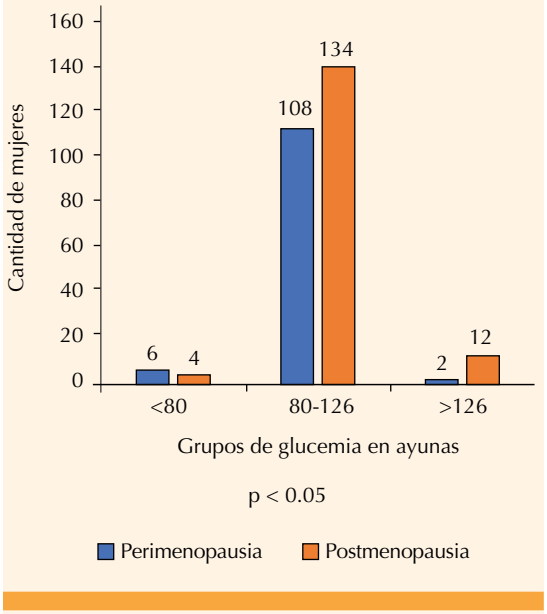


Figura 1. Distribución de las mujeres por puntos de corte de glucemia en ayunas.

El cambio de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta la fecha de la última menstruación, se representa en la **Figura 2**. Se observa un aumento continuo de la glucemia en ayunas; la pendiente es ligeramente mayor durante la perimenopausia ($p = 0.438$). En el **Cuadro 3** se representan la pendiente total y las pendientes del cambio de la glucemia en ayunas divididas en 3 segmentos (segmento 1: más de 12 meses antes de la fecha de última menstruación, segmento 2: entre 12 meses antes y 12 meses después de la fecha de última menstruación, segmento 3: más de 12 meses después de la fecha de última menstruación). Los resultados muestran una diferencia significativa entre los segmentos 3 y 1 ($p = 0.003$); sin embargo, estos datos se modifican al efectuar el ajuste por edad y tratamiento antidiabético ($p = 0.380$).

En el **Cuadro 4** se encuentran los reportes de los análisis univariado y multivariado que valoran el efecto de las distintas variables analizadas de la glucemia en ayunas. Los reportes muestran muchas variables relacionadas con la glucemia en ayunas: estado menopáusico, edad al momento de los análisis, edad a la menopausia, diabetes gestacional, ingesta de alcohol, hi-

Cuadro 2. Características de las mujeres según cuartiles de concentración de glucemia en ayunas

Variables	Cuartil 1 (n = 66)	Cuartil 2 (n = 4)	Cuartil 3 (n = 74)	Cuartil 4 (n = 62)	p (ANOVA)
Rangos de glucemia en ayunas	<=88.46	88.47-94.96	94.97-101.46	>101.47	-
Perimenopausia	30 (25.9%)	32 (27.6%)	34 (29.3%)	20 (17.2%)	0.208
Posmenopausia	36 (24.0%)	32 (21.3%)	40 (26.6%)	42 (28%)	
Edad a la toma de los análisis	51.9 ± 7.7	51.4 ± 9.6	52.8 ± 8.0	56.9 ± 9.2	0.002
Glucemia en ayunas	83.7 ± 4.7	91.6 ± 1.9	97.7 ± 1.9	118.7 ± 32.3	< 0.001
Triglicéridos	90.3 ± 39.9	93.3 ± 43.5	93.5 ± 40.7	119.2 ± 59.8	0.003
c-LDL	134.7 ± 27.0	127.7 ± 27.2	129.8 ± 30.6	137.8 ± 28.5	0.232
c-HDL	66.2 ± 13.0	66.2 ± 12.5	64.8 ± 14.2	62.67 ± 13.0	0.229
Hipertensión	4 (10.3%)	5 (12.8%)	11 (28.2%)	19 (48.7%)	< 0.001

Los datos de perimenopausia, posmenopausia e hipertensión se expresan en cantidad de mujeres y su porcentaje respecto al total. La edad al momento de los análisis se calculó con la edad que tenían las mujeres en el momento en que se practicaron los análisis (media ± DE). Los datos de triglicéridos, c-LDL, c-HDL y glucemia en ayunas se expresan como media±DE en mg/dL.
c-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad, c-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad, DE: desviación estándar.

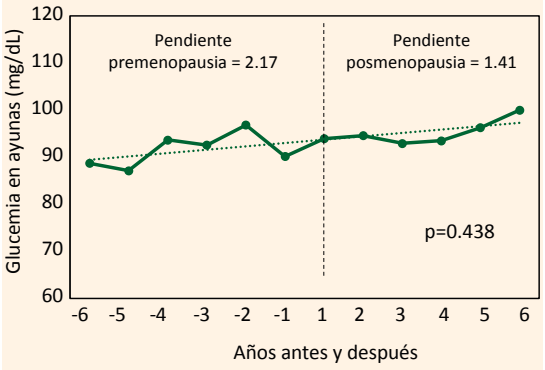


Figura 2. Cambios en la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo, antes y después de la fecha de la última menstruación.

pertensión, concentraciones de colesterol total y de triglicéridos y embarazos. Al efectuar el análisis multivariado resultó que el estado menopáusico no tiene un efecto independiente en la glucemia en ayunas; mientras que la edad al momento de los análisis, la diabetes gestacional, los antecedentes familiares de diabetes y las concentraciones de triglicéridos sí se asociaron, de forma independiente, con la concentración de glucemia en ayunas ($p < 0.001$ en todos los casos).

DISCUSIÓN

En este estudio no fue posible analizar la asociación entre menopausia y diabetes mellitus tipo 2 debido al reducido número de casos y a la falta de fecha del diagnóstico de la enfermedad. En un metanálisis en el que se revisaron 6 estudios de cohortes (267,284 mujeres y 19,654 casos de diabetes mellitus tipo 2), la edad al momento de la menopausia se asoció con el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2; de forma que la menopausia tardía reducía el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 comparado con la menopausia temprana (RR = 0.64; IC95%: 0.44-0.94).[8] Otro estudio observacional reporta que la menopausia prematura (antes de 45 años) se asocia con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 comparado con las mujeres de 50 o más años.[9] Sin embargo, en un estudio efectuado en 2689 mujeres posmenopáusicas, sí se asoció un aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en mu-

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3594

Cuadro 3. Pendientes totales y por segmentos de la evolución de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo según la fecha de la última menstruación

Glucemia en ayunas, mg/dL (análisis/mujeres)	Pendiente total (error estándar)		Pendiente por segmentos (error estándar)			p
	Total	AIC	Segmento 1	Segmento 2	Segmento 3	Segmento 1 *vs* Segmento 3
Glucemia en ayunas (1.808/247)	7.506 (1.223)	13176.0	-0.841 (2.545)	8.877 (6.507)	7.506 (1.223)	0.003
Glucemia en ayunas* (1.808/247)	2.343 (1.411)	14876.3	-0.533 (2.956)	9.160 (6.571)	2.343 (1.411)	0.380

AIC: área bajo la curva; segmento 1 = más de 12 meses antes de la fecha de la última menstruación, segmento 2 = entre 12 meses antes y 12 meses después de la fecha de la última menstruación, segmento 3 = más de 12 meses después de la fecha de la última menstruación. *Ajustado por edad y tratamiento antidiabético.

Cuadro 4. Regresión univariante y multivariante de los factores asociados con la concentración de glucemia en ayunas

Variables	Univariante		Multivariante	
	Coeficiente de correlación	p	Coeficiente de correlación parcial	p
Estado menopáusico	0.091	< 0.001		NS
Edad a la toma de análisis	0.199	< 0.001	0.24	< 0.001
Edad a la menopausia	0.086	< 0.001		NS
Alcohol	0.082	0.02		NS
Diabetes gestacional	0.072	0.002	0.153	< 0.001
Hipertensión	0.101	< 0.001		NS
Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2	0.123	< 0.001	0.191	< 0.001
Colesterol total	0.073	0.014		NS
c-LDL	0.061	0.054	-	-
c-HDL	-0.022	0.476	-	-
Triglicéridos	0.206	< 0.001	0.206	< 0.001
Terapia hormonal sustitutiva	0.023	0.406	-	-
Anticonceptivos hormonales	0.037	0.248	-	-
Embarazos	0.066	0.005		NS

Los datos no incluidos en el análisis se representan con un (-). NS: no significativo; c-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad, c-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad

jeres posmenopáusicas tardías (mayores de 50 años) en un grupo que no tenía obesidad y, en las mujeres con obesidad y menopausia temprana (≤ 45 años) se observó mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2.[7] En la cohorte de Pizarra se evaluó un grupo de 475 mujeres de 18-65 años a lo largo de 6 años y aunque la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 y de intolerancia a la glucosa fueron mayores entre las mujeres posmenopáusicas, este cambio no se asoció con el estado menopáusico luego de ajustarlo por edad.[14]

Los reportes de los análisis de laboratorio de las posmenopáusicas mostraron concentraciones de glucemia en ayunas significativamente mayores que las perimenopáusicas ($p < 0.001$). Este dato se revalida con los estudios de laboratorio del grupo de mujeres que pasaron de la perimenopausia a la posmenopausia a lo largo del estudio, donde se observa que al cambiar de estado se incrementa la glucemia en ayunas de forma significativa ($p < 0.001$); lo que confirma los resultados de algunos estudios previos.[10,11,15]

En la distribución de las mujeres por puntos de corte se observa que la frecuencia de glucemia basal alterada es mayor en las mujeres posmenopáusicas ($p < 0.05$), aunque al dividir la población en cuartiles de concentración de glucemia en ayunas, la distribución de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas es similar. El cuartil mayor de glucemia en ayunas fue de mayor edad en el momento de las mediciones, concentraciones de triglicéridos más elevados y mayor frecuencia de hipertensas ($p < 0.001$). Estos datos son congruentes con un estudio japonés de 505 mujeres (208 premenopáusicas y 297 posmenopáusicas) donde la edad, las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, c-LDL y tensión arterial aumentaban con los quintiles de glucemia en ayunas.[15] En otro estudio observacional, transversal, en el que se analizó la tolerancia a la glucosa en 5412 mujeres de entre 30-93 años, el estado menopáusico se asoció con la intolerancia a la glucosa (OR= 1.92; IC95%: 1.22-3.03). Al ajustar el análisis, en las mujeres sin tratamiento hormonal previo y con edad media a la menopausia mayor de 49 años, se observó un aumento del riesgo de intolerancia a la glucosa de 6% cada año luego de la menopausia.[10]

Al ajustar los datos del cambio de la glucemia en ayunas por edad y tratamiento antidiabético se observó que el estado menopáusico no influyó, de forma independiente, en el aumento de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo. Estos datos se confirman con el análisis multivariado que indica que la edad, al momento de los análisis de laboratorio, la diabetes gestacional, los antecedentes familiares de diabetes y las concentraciones de triglicéridos son los factores que se asocian de forma independiente con la concentración de glucemia en ayunas. Estos desenlaces coinciden con los del estudio SWAN,[16] en el que también se observa un efecto independiente de la edad en la glucemia en ayunas. Aunque en el estudio japonés, comentado previamente, el estado menopáusico sí se asoció con el aumento de la glucemia en ayunas.[15] A diferencia de nuestro estudio, éste fue un análisis transversal con un único dato de glucemia en ayunas por mujer, mientras que en nuestro análisis y en el SWAN, la cantidad de datos de laboratorio por mujer a lo largo del tiempo fue mayor. En un análisis retrospectivo llevado a cabo en España en 574 mujeres posmenopáusicas, en el que la mitad de ellas eran obesas, el aumento de la glucemia en ayunas se correlacionó con la edad y el índice de masa corporal.[17]

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Al ser un estudio retrospectivo, la selección de las mujeres y de los estudios de laboratorio estuvo condicionada por el diagnóstico establecido por el ginecólogo. Se ensayó con dos conjuntos de datos, con dos metodologías diferentes: un método de recolección transversal de las características de las mujeres y una revisión retrospectiva de los reportes del laboratorio. El amplio periodo analizado y la cantidad de reportes de laboratorio analizados permitieron evaluar una cantidad significativa de información antes y después de la fecha de la última menstruación. Al no disponerse de la fecha del diagnóstico de diabetes no pudo comprobarse si el estado menopáusico había influido en su evolución o empeoramiento.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i3.3594

CONCLUSIÓN

Las diferencias en la glucemia en ayunas entre los periodos de perimenopausia y posmenopausia son significativas. Los datos del cambio de la glucemia, ajustados por edad y tratamiento, sugieren que el estado menopáusico no actúa de forma independiente en la glucemia en ayunas. Los factores que sí influyeron de forma independiente en la concentración de la glucemia en ayunas fueron: la edad al momento de las mediciones, la diabetes gestacional, los antecedentes familiares de diabetes y las concentraciones de triglicéridos.

REFERENCIAS

1. Barrett Connor EL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?: The Rancho Bernardo Study. JAMA J Am Med Assoc 1991; 265 (5): 627-31. doi:10.1001/jama.1991.03460050081025
2. Barrett-Connor E WD. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. Am J Epidemiol 1983; 118: 489-96. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113654
3. Soriano JB, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. Med Clin (Barc). 2018; 151 (5): 171-90. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.05.043
4. Slopien R, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018; 117: 6-10. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009
5. Park HA, et al. Age, Menopause, and Cardiovascular Risk Factors. J Women´s Health. 2010; 19 (5): 869-76. https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1436
6. Kim C, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. Menopause. 2011; 18 (8): 857-68. 10.1097/gme.0b013e31820f62d0
7. Jiang J, et al. Association Between Age at Natural Menopause and Risk of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Obese and Non-Obese Females. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104: 3039-48. https://doi.org/10.1210/jc.2018-02310
8. Guo C, et al. Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Prim Care Diabetes. 2019; 13 (4): 301-9. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.02.001
9. Brand JS, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: Results from the EPIC-InterAct study. Diabetes Care 2013; 36 (4): 1012-19. https://doi.org/10.2337/dc12-1020
10. Wu SI, et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. J Clin Epidemiol. 2001; 54 (2): 117-20. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00284-5
11. Hu X, et al. Inverse association between physical activity and blood glucose is independent of sex, menopause status and first-degree family history of diabetes. J Diabetes Investig 2019; 1-8. https://doi.org/10.1111/jdi.13062
12. Gaspard UJ, et al. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. Maturitas. 1995; 21 (3): 171-78. https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00901-V
13. Harlow SD, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Menopause. 2012; 19 (4): 387-95. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362
14. Soriguer F, et al. Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: Longitudinal study. Menopause. 2009; 16 (4): 817-21. doi: 10.1097/GME.0b013e31819d4113
15. Otsuki M, et al. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. Menopause. 2007; 14 (3): 404-7. doi:10.1097/01.gme.0000247014.56254.12
16. Matthews KA, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to Chronological Aging or to the Menopausal transition? J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (25): 2366-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.Are
17. Cuadros JL, et al. Body mass index and its correlation to metabolic and hormone parameters in posmenopausal Spanish women. Gynecol Endocrinol. 2011; 27 (9): 678-84. https://doi.org/10.3109/09513590.2010.521269