

## LA MENOPAUSA E I SUOI RISCHI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La menopausa è certamente un momento cruciale nella vita di una donna, da numerosi punti di vista. Costituisce anche, però, un punto di osservazione unico per studiare gli effetti che una radicale trasformazione ormonale è in grado di indurre su numerose vie endocrino-metaboliche e un'occasione per provare a ridefinire una "mappa del rischio" per gli anni a venire che la donna deve prepararsi ad affrontare.

È noto che, pur essendo un fenomeno fisiologico ineluttabile, la menopausa non compare in un preciso momento identico per tutte. Ed è nota anche la relazione inversa tra rischio cardio-vascolare ed età di comparsa della menopausa, anche se i precisi meccanismi che sottendono a questa relazione non sono ancora chiariti. Come pure non è stata studiata la relazione tra età della menopausa e rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (DMT2). Gli unici dati disponibili finora derivano da studi trasversali (1,2) e sono reciprocamente contraddittori. Un recente studio caso-controllo annidato (3) ha rilevato un rischio maggiore di DMT2 nella menopausa precoce, ma non ha studiato il ruolo delle concentrazioni ormonali e di tutti i potenziali fattori di rischio intermedi, quali metabolismo glucidico, insulina e genetica.

A questo obiettivo è stato dedicato uno studio olandese (4), che ha utilizzato il *database* dello studio di Rotterdam, uno studio di popolazione il cui esordio risale agli inizi degli anni '90 dello scorso millennio, in cui sono state esaminate le donne di un singolo quartiere della città. Il **disegno, prospettico di coorte**, prevedeva di arruolare tutte le abitanti di età  $\geq 55$  anni, per un numero totale di quasi ottomila soggetti, incrementato nel corso degli anni da ulteriori arruolamenti. I dati raccolti venivano esaminati ogni 3–5 anni.

**Accertamento età della menopausa:** la donna veniva classificata in menopausa se riferiva assenza di flusso da almeno 12 mesi tramite questionario auto-compilato.

**Accertamento DMT2:** secondo le linee guida WHO [glicemia a digiuno  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL), glicemia *random*  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL), o impiego di ipoglicemizzanti orali].

**Variabili di confondimento potenziali** raccolte e valutate nello studio: stato di salute, uso di farmaci, stato socio-economico, livello di istruzione, età del menarca, gravidanze; costituivano criteri di esclusione fumo, ricorso a terapia ormonale sostitutiva e utilizzo di ipolipemizzanti.

**Parametri misurati:** pressione arteriosa, TSH, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, proteina C reattiva, glicemia, insulina, testosterone totale (in LC/Tandem), SHBG, estradiolo, DHEA, DHEA-S.

### Risultati

Dopo eliminazione dei casi non candidabili, 348/3639 donne in post-menopausa senza DMT2 al primo riscontro (9.6%) sono diventate diabetiche in un periodo di **follow-up** mediano di **9.2 anni**. Il **rischio maggiore di DMT2** è stato trovato a carico delle **donne in menopausa prematura e precoce**. La tabella riassume il rapporto di rischio (HR) nelle pazienti con menopausa in differenti fasce di età.

Età menopausa (anni)	HR	Intervallo confidenza (95%)
< 40	3.65	1.76 – 7.55
40 – 45	2.36	1.30 – 4.30
45 – 55	1.62	0.96 – 2.76

Ancora più basso il rischio per le donne con un anno di ritardo alla menopausa naturale (HR = 0.96, IC95% 0.94–0.98). Questa associazione si è mantenuta indipendentemente dalla presenza di tutte le possibili variabili di confondimento (BMI, fattori di rischio metabolico glicemico, stili di vita, marcatori infiammatori e prevalenza di malattie cardio-vascolari).

### Commenti

**Punti di forza dello studio:** disegno prospettico, *follow-up* relativamente lungo, correzione per un notevole numero di variabili di confondimento e di parametri biochimici. La diagnosi di DMT2 è stata sempre correttamente documentata.



**Roberto Castello**<sup>1</sup> ([roberto.castello@aovr.veneto.it](mailto:roberto.castello@aovr.veneto.it)) & **Marco Caputo**<sup>2</sup> ([cptmrc@gmail.com](mailto:cptmrc@gmail.com))

<sup>1</sup>Medicina Generale e SDC, AOUI Verona

<sup>2</sup>Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre

**Punti di debolezza:** il riscontro di menopausa effettuato tramite questionario risente di possibili inaccurately per deficit di memoria, specialmente nelle donne meno giovani.

In **conclusione**, anche se è necessario aspettare ulteriori approfondimenti per chiarire i meccanismi che determinano questa associazione, sembra evidente che la menopausa precoce rappresenti un fattore di rischio indipendente per la comparsa di DM2. Questa evidenza può già essere adoperata nel disegnare strategie di prevenzione per combattere “l’epidemia del millennio”.

#### **Bibliografia**

1. Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, et al. Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. *Climacteric* [2005, 8: 287–93](#).
2. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* [2003, 18: 199–206](#).
3. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* [2013, 36: 1012–9](#).
4. Taulant M, Eralda A, Naim A, et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* [2017, DOI: 10.1007/s00125-017-4346-8](#).