

Rassegna

Alterazioni endocrine e metaboliche della donna diabetica in menopausa

Hormonal and metabolic disorders in diabetic women during menopause

E. Cicinelli¹,
R. Alfonso²

¹ UOC II Clinica Ginecologica e Ostetrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università "Aldo Moro", AO Policlinico Consorziiale, Bari;
² Ambulatorio della Menopausa, II Clinica Ginecologica e Ostetrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università "Aldo Moro", A.O. Policlinico Consorziiale, Bari

RIASSUNTO

Le alterazioni ormonali e metaboliche della menopausa svolgono un ruolo chiave nella genesi di iper-insulinemia, resistenza insulinica e obesità viscerale che contribuiscono a dislipidemia, stress ossidativo, infiammazione cronica, alterazioni della coagulazione e aterosclerosi. Queste condizioni rappresentano fattori di rischio per malattia cardiovascolare. In menopausa ipoestrogenismo e iperandrogenismo relativo favoriscono la disfunzione metabolica che predispone all'obesità, alla sindrome metabolica e al diabete tipo 2. Questa rassegna evidenzia il ruolo svolto dall'estradiolo (E2) e dai suoi recettori (ERs) sul controllo di omeostasi energetica e metabolismo del glucosio. L'E2 nei nuclei ipotalamici controlla separatamente l'assunzione di cibo, la spesa energetica e la distribuzione del grasso. Nel muscolo, nel fegato, nel tessuto adiposo e nelle cellule immunitarie l'estradiolo è coinvolto nella sensibilità all'insulina e previene obesità e infiammazione. L'E2 regola la secrezione insulinica nelle cellule-β pancreatiche. Nelle donne in menopausa, con diabete mellito tipo 1 e tipo 2 pre-esistente, la sintomatologia climaterica, i disturbi metabolici e le complicanze diabetiche si manifestano in maniera più severa. Nelle donne diabetiche in menopausa la terapia ormonale (HT) non è raccomandata come strategia preventiva per i disturbi metabolici, ma può essere considerata come parte di una strategia personalizzata per migliorare la percezione dei sintomi climaterici e prevenire le complicanze del diabete. Per il futuro sono in via di sperimentazione nuovi SERMs che agiscono sui ERs coinvolti nell'equilibrio energetico e nella omeostasi del glucosio, che attivano vie cellulari con effetti metabolici benefici, bloccando i ERs a livello mammario ed endometriale. I peptidi di sintesi (GLP-1+E2) possono veicolare l'E2 direttamente nelle cellule-β pancreatiche.

SUMMARY

Hormonal and metabolic disorders in menopause play a key role in hyperinsulinemia, insulin resistance and visceral obesity, contributing to dyslipidemia, oxidative stress, inflammation, clotting and atherosclerosis. These conditions all constitute risk factors for cardiovascular disease. In menopausal women estrogen deficiency and the relative hyperandrogenism promote metabolic dysfunction, predisposing to obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. This review focuses on the role of estradiol (E2) and its receptors (ERs) in the control of energy homeostasis and glucose metabolism. E2 in the hypothalamic nuclei separately controls food intake, energy expenditure and fat distribution. In skeletal muscle, liver, adipose tissue and immune cells, E2 is involved in insulin sensitivity and prevents obesity and inflammation. E2 regulates insulin secretion in pancreatic β-cells. In menopausal women with pre-existing Type 1 and Type 2 diabetes mellitus, climacteric symptoms, metabolic disorders and diabetic complications are more severe. Hormone therapy (HRT) is not recommended for the prevention of metabolic disorders in menopausal women, but can be considered part of a tailored global strategy to improve the perception of menopausal symptoms and prevent diabetes complications. For the future, new selective estrogen receptor modulators - SERMs - are undergoing testing; they act only on ERs involved in energy balance and glucose homeostasis which activate cellular pathways, with beneficial metabolic effects by blocking ERs in the breast and uterus. New synthesis peptides (GLP-1 + E2) can transport E2 directly to pancreatic β-cells.

Corrispondenza: Ettore Cicinelli, UOC II Clinica Ginecologica e Ostetrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università "Aldo Moro", AO Policlinico Consorziiale, Piazza G. Cesare, 70124, Bari – Tel. 080 5592245 – E-mail: ettore.cicinelli@uniba.it; Raffaello Alfonso, Ambulatorio della Menopausa, II Clinica Ginecologica e Ostetrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università "Aldo Moro", A.O. Policlinico Consorziiale, Piazza G. Cesare, Bari, 70124 Bari – Tel. 080/5592245 – E-mail: raffaello.alfonso@uniba.it

Parole chiave: menopausa, resistenza all'insulina, diabete, obesità, sindrome metabolica • **Key words:** menopause, insulin resistance, diabetes, obesity, metabolic syndrome

Pervenuto l'1-12-2017 • **Accettato** il 4-12-2017

Generalità sulla menopausa

La vita della donna è condizionata da due eventi fisiologici fondamentali: il menarca e la menopausa.

L'inizio e la fine della produzione ovarica del 17β-estradiolo (E2) rappresentano le cause biologiche che determinano rispettivamente questi due eventi critici della vita femminile. La menopausa è preceduta da una lunga fase di transizione, caratterizzata da una progressiva diminuzione fino all'esaurimento della capacità endocrina-riproduttiva dell'ovaio.

Il termine "CLIMATERIO" (dal greco climacter = scalino) indica il particolare periodo della vita della donna, che ricorre tra i 40 e i 65 anni, che precede e succede alla menopausa. Fu coniato per la prima volta da Aristotele (Historia Animalium IV sec. A.C.) per descrivere il brusco passaggio della donna nell'età post-riproduttiva che, data la bassa sopravvivenza media dell'epoca, spesso coincideva con la fine della vita.

Il climaterio comprende la pre-menopausa (il periodo che precede la menopausa) e la post-menopausa (il periodo che segue la menopausa); per peri-menopausa s'intende il periodo che immediatamente precede e segue la menopausa; dopo i 65 anni si parla di senilità (Fig. 1). I disturbi correlati con il climaterio sono suddivisi in disturbi a breve, a medio e a lungo termine. I primi sono spesso

di ordine neurovegetativo e psicologico (caldane, sudorazioni, disturbi dell'umore, disturbi del sonno); quelli a medio termine (ma che a volte iniziano anch'essi precocemente) consistenti nell'atrofia genito-urinaria e quelli a lungo termine che includono alterazioni metaboliche e osteoporosi. Le modificazioni endocrino-metaboliche tipiche di questa fase di transizione sono fattori di rischio per diabete mellito, obesità e malattie cardiovascolari: i più frequenti problemi di salute e di ridotta qualità di vita delle donne in post-menopausa. La prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento di queste condizioni associate alla menopausa, costituiscono aspetti di primario interesse della ricerca e della pratica clinica quotidiana.

Alterazioni endocrine in menopausa

Estrogeni circolanti e tissutali

Nelle donne in età riproduttiva, il 17β-estradiolo (E2), principale estrogeno circolante, è prodotto dalle ovaie dopo l'aromatizzazione dell'androstenedione a estrone (E1) e successiva conversione da E1 a E2.

Nelle donne con cicli mestruali regolari l'E2 funge da ormone circolante che agisce su tessuti bersaglio distanti (Fig. 2A). Nelle donne in post-menopausa, quan-

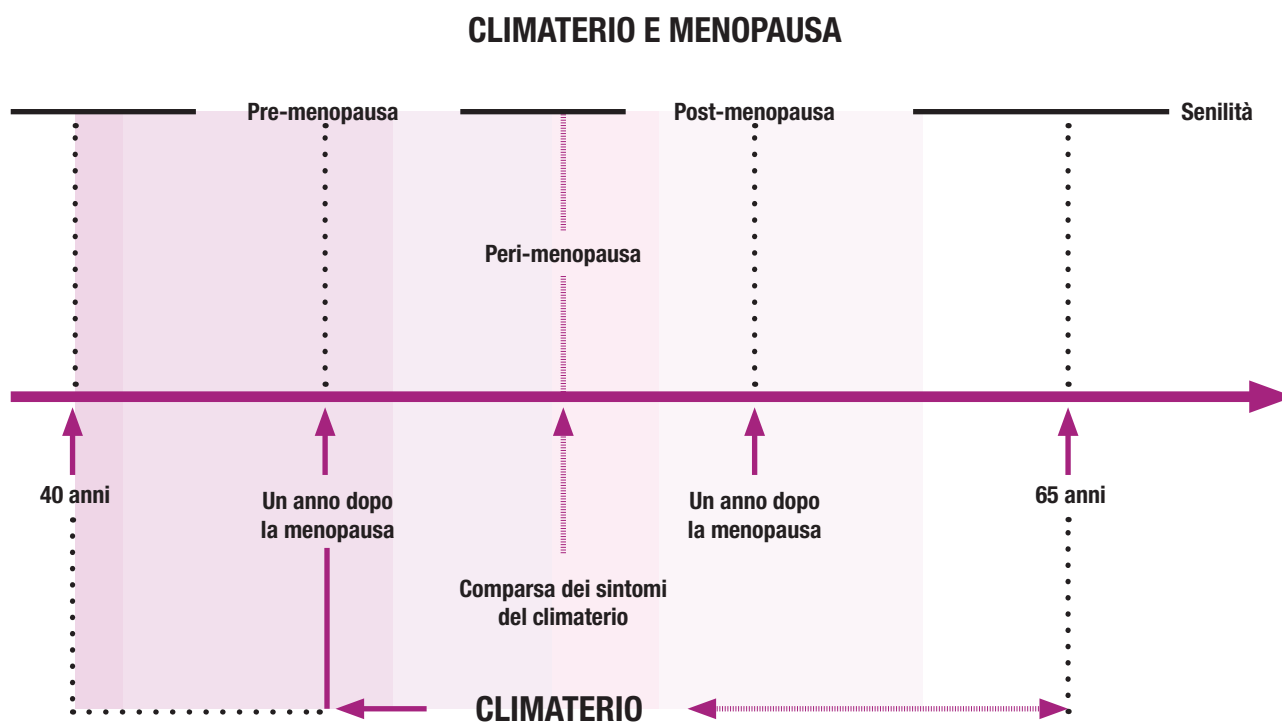


Figura 1. Fasi del climaterio.

do le ovaie non producono più l'E2, l'ormone non funziona più come un ormone circolante. È sintetizzato in siti extra-gonadici come mammella, cervello, muscolo, osso e tessuto adiposo nei quali agisce localmente come fattore paracrino o intracrino. Pertanto, nelle donne in post-menopausa, l'azione estrogenica non dipende più dall'E2 circolante, ma dalla biosintesi tissutale di estrogeno a partire da una fonte circolante di androgeni (Fig. 2B). Di conseguenza, in queste pazienti, un importante fattore condizionante l'attività estrogenica è l'aromatizzazione degli androgeni a estrogeni. L'aromatasi è l'enzima chiave della biosintesi di estrogeni, in quanto catalizza la reazione che a partire dagli androgeni porta alla sintesi di estradiolo. L'estrogeno solfo-transferasi (EST) tissutale è un altro mediatore critico dell'azione estrogenica (Fig. 2A e B). Questo enzima citosolico rappresenta un interruttore molecolare che inibisce l'attività estrogenica. Così il metabolismo tissutale, con l'attivazione e l'inattivazione dell'E2, rappresenta un parametro essenziale nel controllo dell'azione estrogenica ¹.

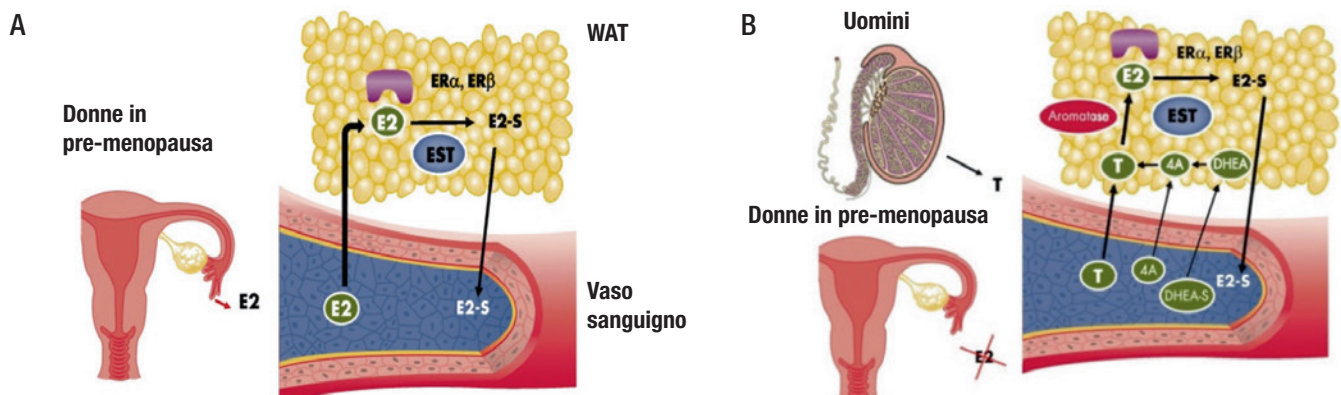
Recettori estrogenici (ERs)

Il recettore estrogenico (ER) esiste in 2 forme principali (ER- α e ER- β) ognuna delle quali presenta modelli e funzioni di espressione distinte per ogni tessuto. I due tipi di recettore estrogenico, attivati dal legame con l'ormone, formano omodimeri o eterodimeri che, legandosi direttamente al DNA, agiscono da fattori nucleari

portando in poche ore all'attivazione o alla repressione di geni E2-responsivi (azione genomica degli estrogeni). A questo meccanismo genomico si aggiunge un altro meccanismo "non genomico", in cui il complesso recettore-ligando non interagisce direttamente con il DNA, ma attiva effettori citoplasmatici di diverse vie di trasduzione del segnale (MAPK, PI3K, PKB). Attraverso questo meccanismo non-genomico o extra-nucleare dei ERs, l'E2 può attivare segnali rapidi che agiscono in pochi secondi o minuti. Le funzioni riproduttive sono mediate in gran parte tramite ERs con meccanismi nucleari classici. Invece una grande quantità delle azioni dei ERs correlate al metabolismo energetico coinvolgono il meccanismo extra-nucleare. In questo modo i ERs, modulano una varietà di importanti attività estrogeniche nelle cellule di tutto l'organismo e in particolare: sistema nervoso centrale e periferico, apparato cardiovascolare, osso, muscolo, tessuto adiposo, sistema immunitario e anche nelle cellule epatiche e beta-pancreatiche ².

Androgeni

Nelle donne in peri e post-menopausa gli androgeni più presenti in circolo sono: testosterone (T), deidro-epiandrosterone (DHEA), deidro-epiandrosterone solfato (DHEAS), androstenedione (A) e altri loro metaboliti. Anche la SHBG (*sex hormone binding globulin*) di per sé rappresenta un marker di androgenicità. Infatti la SHBG lega più efficacemente il T rispetto all'estradiolo (E2) e,



A: nelle donne in pre-menopausa, l'estrogeno (E2) è prodotto dalle ovaie e funziona come un ormone circolante che agisce sui tessuti bersaglio distanti. Qui è rappresentato il tessuto adiposo bianco (WAT).
 B: nelle donne in post-menopausa e negli uomini, E2 non funziona come un ormone circolante. È sintetizzato in siti extra-gonadici da precursori androgenici circolanti come T, Androstenedione (4A) o Deidro-epiandrosterone (DHEA). L'azione estrogenica cellulare dipende da: 1) la segnalazione e la sensibilità dei recettori estrogenici (ER α -ER β); 2) l'attività di enzimi come l'aromatasi coinvolti nella biosintesi di E2 da precursori androgenici; 3) l'inattivazione di E2 in E2-solfato (E2-S) da parte della estrogeno solfo-transferasi (EST).

Figura 2. Origine degli estrogeni circolanti e tissutali (da Mauvais-Jarvis et al., 2013, mod.) ¹.

bassi livelli di SHBG sono indicativi di maggiore androgenicità relativa, mentre alti livelli di SHBG indicano una minore androgenicità. Nelle donne in post-menopausa la concentrazione sierica degli ormoni sessuali è caratteristicamente rappresentata da una sensibile riduzione dei livelli di estradiolo ($E2 < 30 \text{ pg/ml}$) e da un relativo incremento dei livelli di androgeni rispetto alla pre-menopausa. Questa situazione è determinata dalle variazioni della sintesi ormonale ovarica correlata alla riduzione del patrimonio follicolare (riserva ovarica). In peri-menopausa la secrezione di Inibina B, un polipeptide prodotto dai follicoli antrali, si riduce determinando un aumento della secrezione ipofisaria di ormone follicolo stimolante (FSH $> 30 \text{ IU/l}$). D'altra parte, nelle donne in post-menopausa, le ovaie continuano a produrre quantità simili di T e circa la metà di androstenedione presente in pre-menopausa. A questo si aggiunge la produzione androgenica surrenalica, che continua anche in menopausa, associata all'assenza di produzione estrogenica ovarica. Pertanto, queste modificazioni ormonali, presenti durante la transizione menopausale, determinano un ambiente ormonale relativamente androgenico rispetto alla pre-menopausa, anche se i livelli di T, in valore assoluto, possono essere leggermente inferiori. Dati simili sono presenti anche nelle donne in menopausa chirurgica per ovariectomia o isterectomia³. Diversi Studi supportano l'ipotesi che questa condizione di androgenicità relativa sia alla base delle alterazioni glico-metaboliche presenti nelle donne in post-menopausa sulla base di una serie di significative evidenze: a) nelle donne in pre-menopausa con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è stato dimostrato che l'iperandrogenemia si associa ad aumento della glicemia e della insulinemia⁴; b) in studi con Clamp, la somministrazione di metil-testosterone esogeno determina aumento della insulino-resistenza e aumento della glicemia⁵; c) studi epidemiologici hanno mostrato singole associazioni significative tra riduzione di SHBG o aumento di T e aumentata incidenza di diabete sia nelle donne in pre-menopausa che nelle donne in post-menopausa⁶.

Alterazioni metaboliche in menopausa

I disturbi metabolici più comuni in menopausa includono dislipidemia, osteoporosi, alterata tolleranza al glucosio, iperinsulinemia, resistenza all'insulina, obesità e diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Dislipidemia e aterosclerosi

La dislipidemia in menopausa è tipicamente caratterizzata da aumento dei livelli di trigliceridi e lipopro-

teine a bassa densità (LDL) e riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL). I meccanismi alla base di tali variazioni dell'assetto lipidico non sono ancora ben conosciuti. Possono essere correlati sia all'ipo-estrogenismo, che all'insieme delle modificazioni metaboliche legate all'invecchiamento biologico e anche a fattori inerenti l'alimentazione e lo stile di vita. Infatti i valori medi del colesterolo totale, non quelli del colesterolo HDL, e il rapporto colesterolo totale/HDL presentano un incremento progressivo età-correlato, con valori massimi intorno ai 60-70 anni. L'aumento età-correlato di questi parametri è meno pronunciato in presenza di dieta e stile di vita adeguati. Uno Studio condotto con un follow-up di 10 anni su una popolazione di donne norvegesi di età compresa tra 40 e 54 anni ha evidenziato che il colesterolo totale, i trigliceridi e il rapporto colesterolo totale/HDL aumenta dalla condizione pre-menopausale a quella post-menopausale, senza associazione con l'aumento del peso corporeo e della P.A.⁷. D'altra parte è stato evidenziato che l'estrogeno determina un incremento dei recettori epatici per le LDL, favorendone in tal modo la clearance; inoltre inibisce l'attività della lipasi epatica e aumenta la sintesi di apoproteine A1 (precursori dell'HDL), favorendo così la sintesi di HDL mature⁸. L'insufficienza ovarica primaria (P.O.I.) può rappresentare una situazione paradigmatica per valutare l'effettiva influenza dell'ipo-estrogenismo sulla dislipidemia menopausale. Le donne con POI presentano livelli sierici significativamente più elevati di trigliceridi e colesterolo totale, mentre i livelli di HDL sono border-line o appena ridotti⁹. Nel *Healthy Women Study*, colesterolo totale e LDL aumentano e colesterolo HDL e HDL2 diminuiscono tra le donne in menopausa che avevano cessato la mestruazione da almeno un anno rispetto alle donne della stessa età ma ancora mestruate¹⁰. È interessante *evidenziare che sia il Los Angeles Atherosclerosis Study*¹¹ che lo *Study of Woman's Health Across the Nation Heart Women Study*¹² hanno dimostrato che l'effetto anti-aterogenico dell'HDL diminuisce nelle donne in età peri-menopausale ed è stato suggerito che questo è probabilmente correlato ai cambiamenti del profilo delle sottoclassi delle lipoproteine osservato durante la transizione menopausale. Tutti questi cambiamenti dell'assetto lipidico hanno un chiaro impatto negativo sul sistema cardiovascolare, accelerando lo sviluppo dell'aterosclerosi.

Osteoporosi

L'osteoporosi è il più comune disturbo metabolico associato alla menopausa. I soggetti con osteoporosi pre-

sentano una diminuzione simultanea della densità minerale ossea e della qualità della matrice ossea associate ad aumentata morbilità e mortalità per fratture. La valutazione della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) a livello delle vertebre lombari (L2-L4) e del collo del femore, con tecnica DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), rappresenta la metodica standard per la diagnosi di osteoporosi. Il T-score rappresenta l'unità di misura della quantità minerale ossea presente nel distretto esaminato. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità un T-score compreso tra zero e -1 DS (deviazione standard) dai valori medi della BMD dei giovani adulti è il valore normale della BMD; un T-score tra -1 e -2,5 DS è indicativo di osteopenia; un T-score \leq -2,5 DS è considerato diagnostico per osteoporosi; un T-score \leq -2,5 DS, con storia di precedente frattura, è segno di grave osteoporosi consolidata. Dato che una DS della BMD consiste nella riduzione del 10% della massa ossea, la diagnosi di osteoporosi indica una riduzione del 25% della quantità minerale ossea rispetto alla norma. Gli estrogeni bloccano l'attività riassorbitiva degli osteoclasti, migliorano il trasporto trans-intestinale del calcio, aumentano l'assorbimento del calcio dai reni e proteggono gli osteoblasti. La carenza di estrogeni è correlata con la rapida riduzione della densità minerale ossea. Di conseguenza, le donne che, durante la loro vita hanno avuto un periodo più breve rispetto alla norma di esposizione media all'estrogeno (menarca tardivo, menopausa precoce, più di 6 mesi di amenorrea) sono ad aumentato rischio di osteoporosi. Dopo la menopausa l'attività degli osteoclasti e il riassorbimento osseo aumenta con riduzione del 25-30% della massa ossea in 5-10 anni ¹³.

Metabolismo del glucosio e insulino-resistenza

La menopausa dovrebbe rappresentare un momento in cui è opportuna un'aumentata sorveglianza nei confronti del diabete, dato che una serie dei comuni sintomi riportati dalle donne in questo periodo, come variazioni del peso corporeo (aumento significativo o perdita), poliuria, infiammazioni urogenitali ricorrenti, stanchezza, debolezza, irritabilità, visione offuscata, sete, aumento dell'appetito, disfunzioni sessuali, potrebbero indicare non la sindrome climaterica, bensì un disordine del metabolismo dei carboidrati sotto forma di diabete mellito non insulino-dipendente (DMT2). La carenza estrogenica che si verifica dopo la menopausa rappresenta un passo fondamentale nel processo di diabetogenesi. Anche l'invecchiamento, di per sé, si associa ad aumento del rischio di DMT2 ¹⁴ (Tab. I). Altri fattori di rischio per DMT2 in menopausa includono: insulino-resistenza,

Tabella I. Modificazioni metaboliche associate con la menopausa.

- Aumento del peso corporeo, che sembra attribuibile anche all'età, oltre che allo stato menopausale
- Modificazioni della composizione corporea
- Aumento della massa grassa
- Aumento del grasso addominale (viscerale)
- Riduzione della massa magra
- Alterato metabolismo del glucosio associato con adiposità addominale

obesità, bassa attività fisica, dieta squilibrata, fumo, alcol in eccesso, alcuni farmaci e anche il deficit metabolico della vitamina D3. La resistenza all'insulina è il disturbo centrale nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2. È anche la condizione alla base della sindrome metabolica. Le donne in pre-menopausa con mestruazioni regolari e normale massa magra hanno una sensibilità all'insulina migliore rispetto agli uomini di pari età. Dopo la menopausa o l'ovariectomia, nelle donne si verifica un repentino declino della sensibilità all'insulina, parallelo a un aumento della massa grassa, alla elevazione dei markers infiammatori circolanti (TNF α , IL-6, PCR), delle lipoproteine a bassa densità (LDL), dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi. Gli estrogeni coniugati e l'E2 somministrati a donne in post-menopausa determinano un aumento significativo dell'utilizzazione del glucosio durante gli studi di clamp iperinsulinemico-euglicemico ¹⁵. Rimane però ancora da chiarire con quali dosaggi e su quali tessuti agiscono gli estrogeni per conferire la protezione contro l'insulino-resistenza. Sia le prove fisiologiche che genetiche sostengono che l'E2 e i ERs favoriscono la sensibilità all'insulina nei roditori e negli esseri umani di entrambi i sessi, quando le concentrazioni di E2 rimangono in un range fisiologico ristretto. Al contrario, si è visto che la sostituzione o l'aumento della concentrazione di E2 a livelli sopra-fisiologici o la sovra-stimolazione dei ERs determinano insulino-resistenza nel fegato e nel muscolo ¹⁶. Due Studi prospettici hanno evidenziato che livelli plasmatici molto elevati di E2 nelle donne in post-menopausa sono correlati a un aumento del rischio di diabete tipo 2 ^{17 18}. Saranno necessari studi supplementari, con una strategia dose-risposta, per comprendere meglio l'interazione degli ormoni steroidei tra cui estradiolo, testosterone e progesterone, sulla regolazione del metabolismo glucidico e dell'azione insulinica nei tessuti gluco-regolatori. Attualmente si sta valutando il ruolo dell'E2 e dei ERs nella funzione protettiva della massa beta cellulare pancreatica e nel miglioramento della sensibilità insulinica del muscolo e del fegato.

Obesità e ipotalamo

Le donne in menopausa hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare l'obesità ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) rispetto alle donne in pre-menopausa e le ragioni di questo non sono chiare. Secondo alcuni possono essere dovute solo all'avanzare dell'età, ma una crescente quantità di evidenze dimostra che la segnalazione estrogenica può avere un ruolo determinante nello sviluppo della obesità in menopausa. Le modifiche dell'adiposità possono essere influenzate anche dal tipo di menopausa. Le donne più giovani con menopausa chirurgica (isterectomia e/o ovariectomia) hanno un significativo aumento della obesità rispetto a quelle della stessa età in pre-menopausa. La drastica riduzione di E2 circolante in menopausa è accompagnata da una rapida e significativa variazione dell'omeostasi energetica centrale e periferica, che determina primariamente un aumento del grasso corporeo intra-addominale. In studi su animali è stato evidenziato che la ridotta sintesi di E2, risultante dall'ovariectomia (OVX) o dall'inattivazione dell'aromatasi tissutale, promuove l'obesità, in assenza di iperfagia o riduzione della spesa energetica. Anche solo la carenza del ER- α , sia nei topi maschi che nelle femmine, causa aumento di peso e adiposità, prevalentemente mediante riduzione della spesa energetica e lievi aumenti di assunzione di cibo. L'obesità è impedita dalla terapia estrogenica sostitutiva¹⁹. La spiegazione di questi fenomeni coinvolge i centri del sistema nervoso centrale che controllano il metabolismo. L'ipotalamo è la zona del sistema nervoso centrale che controlla l'assunzione di cibo, la spesa energetica e l'omeostasi del peso corporeo. Nei roditori i ERs- α sono abbondantemente rappresentati nel nucleo ventro-mediale (VMN), nel nucleo arcuato (ARC), nell'area preottica mediale e nel nucleo para-ventricolare dell'ipotalamo. I ERs- β si trovano negli stessi nuclei, ma in numero significativamente inferiore. Gli effetti dell'E2 sull'equilibrio energetico sono mediati in primo luogo dai ERs- α . Sebbene i meccanismi di azione dei ERs nei neuroni ipotalamici non siano ancora completamente conosciuti, le prove disponibili suggeriscono si tratti di meccanismi extra-nucleari²⁰. Nell'ipotalamo l'azione estrogenica mediante l'attivazione dei ERs- α nei neuroni dell'ARC sopprime la produzione di NPY (neuro-peptide Y) e l'assunzione di cibo. D'altra parte, l'azione estrogenica mediante l'attivazione dei ERs- α nei neuroni del VMN stimola l'attività fisica e il dispendio energetico e regola la distribuzione corporea del grasso. Pertanto gli estrogeni esogeni possono promuovere l'equilibrio energetico, influenzando sia l'assunzione di cibo che la spesa energetica. La perdita dell'azione

del ER- α , legata anche all'ipo-estrogenismo, determina una riduzione delle spese energetiche; l'aumento della segnalazione dei ERs- α (e ERs- β), derivante dall'aumento della concentrazione sierica di E2, aumenta la spesa energetica e riduce l'assunzione di cibo²¹.

Tessuto adiposo viscerale e adipociti

Nella distribuzione del grasso corporeo sono ben documentati dimorfismi sessuali. Gli uomini, in media, hanno meno grasso corporeo totale, ma più grasso centrale/intra-addominale che sottocutaneo; le donne tendono ad avere più grasso totale, ma nei depositi sottocutanei e in sede gluteo/femorale. Dopo la menopausa, la distribuzione del grasso nelle donne si modifica secondo un fenotipo più simile a quello degli uomini, con aumento della deposizione in sede viscerale o addominale, come dimostrano i valori della circonferenza vita (CV) o del rapporto vita/fianchi (Waist/Hip ratio). Eccesso di accumulo di tessuto adiposo viscerale è correlato ad aumento del rischio di morbilità per patologie come diabete tipo 2, iperlipidemia, ipertensione e aterosclerosi. Il tessuto adiposo viscerale è ritenuto un vero organo endocrino autonomo, metabolicamente e funzionalmente differente dal tessuto adiposo sottocutaneo. Infatti, il grasso intra-addominale ha più capillari e fibre simpatiche efferenti per unità di volume rispetto al grasso sottocutaneo e comunica direttamente col sistema portale epatico. Il tessuto adiposo sottocutaneo invece, grazie alla sua maggiore elasticità, consente la deposizione dei grassi con minori disturbi metabolici permettendo di immagazzinare tutto l'eccesso di assunzione calorica.

Gli adipociti viscerali quando, per eccessivo accumulo di trigliceridi, divengono ipertrofici producono citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-6 e proteina C reattiva (PCR), che raggiungono distretti a distanza (quali muscolo-fegato-pancreas) e determinano molte delle complicazioni correlate all'obesità. Inoltre le citochine pro-infiammatorie raggiungono le arterie, dove esercitano effetti dannosi sul metabolismo e sulla funzione endoteliale. Tutto questo rappresenta l'effetto deleterio dell'accumulo viscerale del grasso effetto lipotossico²³.

Diverse evidenze dimostrano che l'E2 ha effetti diretti sugli adipociti in coltura, col risultato complessivo di inibire la lipogenesi e l'adipogenesi e modulare la sintesi di adipochine. Nel tessuto adiposo, l'E2 sopprime l'attività della LPL riducendo la lipogenesi e favorendo la lipolisi stimolata dalle catecolamine con aumento dell'attività lipo-ossidativa nel muscolo. Nel tessuto adiposo è espresso il ER- α . La ridotta espressione del

ER- α e/o l'alterata funzione del ER- α sono stati collegati a una maggiore prevalenza di taluni aspetti della sindrome metabolica sia nelle donne che nei roditori maschi e femmine. Polimorfismi del gene ER- α umano sono associati ad adiposità anormale con predisposizione all'aumento del grasso intra-addominale ²⁴.

Sindrome metabolica, macrofagi e disfunzione sessuale

La prevalenza di sindrome metabolica (MetS) nella popolazione femminile differisce ampiamente in funzione dell'etnia e dell'età. Tra le donne in pre- o in post-menopausa la prevalenza varia dal 13,8% a più del 60%. Aumento di peso e obesità determinano in gran parte l'aumento della prevalenza di MetS. La transizione menopausale è associata a un significativo aumento di peso (da 2 a 2,5 kg in media dopo 3 anni), con concomitante aumento di adiposità addominale e diminuzione della spesa energetica. Tali fenomeni, insieme all'aumento di colesterolo e trigliceridi, sono ritenuti validi per spiegare il rischio più elevato di sindrome metabolica e la menopausa è considerata predittore di MetS, indipendente dall'età della donna ²⁵. Un altro fattore di rischio per MetS è l'età del menarca. L'età del menarca ha mostrato una correlazione con oligomenorrea, MetS e anomalie cardio-metaboliche in età adulta. Sia il menarca precoce (≤ 10 anni) che il menarca tardivo (≥ 16) rappresentano fattori di rischio per oligomenorrea e anomalie cardio-metaboliche da adulti. L'oligomenorrea è correlata positivamente con ipertrigliceridemia e obesità ²⁶. La contemporanea presenza di resistenza all'insulina e obesità rappresenta la condizione post-menopausale più dannosa per la salute metabolica. Si associa con aumento dello stress ossidativo, processi infiammatori e pro-trombotici, nonché con alterata produzione di adipocitochine. Chedraui et al. hanno evidenziato che le donne con MetS presentano valori significativamente più elevati di leptina, resistina, insulina e insulino-resistenza (valutata con HOMA-IR) e livelli di adiponectina più bassi. Livelli bassi di adiponectina sono significativamente correlati con riduzione di Colesterolo HDL e ipertrigliceridemia; elevati valori di insulinemia e HOMA-IR correlano rispettivamente con alti livelli di trigliceridi e di glicemia ²⁷. In un altro articolo, Chedraui et al. hanno riferito che le donne in post-menopausa con MetS presentano aumento di interleuchina 6 (infiammazione) e minore attivazione del plasminogeno (disfunzione endoteliale). Inoltre, i livelli di IL-6 sono più elevati tra le donne con obesità addominale, bassi livelli di HDL e trigliceridi elevati ²⁸. Sempre più evidenze dimostrano che l'attivazione cronica dei processi pro-infiammatori

con produzione di valori elevati di TNF α , IL-6 e PCR può essere, almeno in parte, responsabile dell'insulino-resistenza indotta dall'obesità e dal diabete. La soppressione delle risposte pro-infiammatorie croniche rappresenta una strategia molto promettente per combattere l'obesità e i disturbi associati.

I macrofagi rappresentano i principali attivatori di molte delle reazioni infiammatorie e immunitarie di base e svolgono un ruolo primario nell'immunità innata e adattativa. Un argomento di crescente interesse è lo studio e la comprensione del ruolo dei macrofagi nel modulare il metabolismo generale e la sensibilità all'insulina. Su monociti e macrofagi sono presenti ERs e gli estrogeni modulano l'attività di queste cellule. Il ER- α è espresso nei macrofagi e in altre cellule immunitarie che esercitano effetti importanti sull'omeostasi del glucosio. Nei macrofagi isolati, il ER- α è necessario per reprimere la risposta infiammatoria, per attivare il metabolismo ossidativo e l'induzione della piena capacità fagocitaria. In coltura, i macrofagi derivanti dal midollo osseo che mancano del ER- α secernono fattori che inducono resistenza all'insulina nella cellula muscolare e nell'adipocita ²⁹. La somministrazione di estrogeni a topi femmine ovariectomizzate riduce significativamente la produzione di TNF α , IL6, e PCR. Inoltre la somministrazione di estrogeno previene in questi topi anche lo sviluppo di steatosi epatica e insulino resistenza ³⁰. Questi dati suggeriscono che l'espressione del ER- α nelle cellule immunitarie è fondamentale per mediare una varietà di vie cellulari necessarie sia per l'immunizzazione innata e adattativa, sia per la normale funzione metabolica. Se i livelli di E2 sono bassi la funzionalità delle principali cellule immunitarie viene compromessa e aumenta la suscettibilità alle malattie insieme alle alterazioni metaboliche.

La disfunzione sessuale femminile è associata alla MetS. È stato dimostrato in un recente studio che l'incidenza di MetS nelle donne pregiudica la loro sessualità. Gli autori, utilizzando il Female Sexual Function Index, hanno riscontrato disfunzione sessuale più frequentemente nelle donne in pre- e post-menopausa con sindrome metabolica. Il punteggio complessivo dell'indice, comprendente il punteggio per la soddisfazione, il desiderio e il dolore, indipendentemente dallo status menopausale, ha mostrato differenze significative tra le donne con sindrome metabolica rispetto ai controlli, dimostrando che la disfunzione sessuale è più diffusa nelle donne in pre- e post-menopausa con sindrome metabolica ³¹. La terapia ormonale (HRT) risulta vantaggiosa per ridurre molti dei parametri della MetS e per migliorare la funzione sessuale. Gli effetti benefici della HRT sui lipidi si verificano nelle donne in post-menopausa con e senza MetS anche se sono meno evidenti sui trigliceridi. Nel-

le donne con MetS la HRT orale o transdermica riduce i markers di infiammazione, tranne i livelli di CRP, che aumentano con la terapia orale, ma non sono influenzati dalla somministrazione transdermica. L'uso di terapia estrogenica orale in donne in post-menopausa con MetS ha aumentato i livelli di leptina e resistina. La terapia estrogenica transdermica ha aumentato i livelli di adiponectina³². Pertanto la terapia transdermica è da preferire alla terapia orale.

La donna diabetica in menopausa

La tempistica della menopausa nella donna diabetica è una variabile determinante per il futuro rischio di complicanze del diabete in post-menopausa. L'età precoce alla menopausa è associata a un rischio aumentato di malattia cardiovascolare (CVD) e ridotta incidenza di cancro. La normo-glicemia riduce al minimo o impedisce molte complicanze diabetiche incluse cecità, malattie renali, neuropatia, osteoporosi e fratture, malattie vascolari periferiche. Tuttavia, l'essere donna rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per i problemi correlati al genere. Le età e le fasi della vita di una donna diabetica, nonostante l'attenzione al controllo ottimale della glicemia, possono rappresentare eventi determinanti per l'aumento del rischio di complicanze¹³. Nell'età peri-menopausale, tutte le donne comunemente presentano sintomi vasomotori (vampate di calore e sudorazioni notturne), secchezza vaginale, incontinenza urinaria e disturbi del sonno. In letteratura mancano ampi studi sistematici finalizzati a verificare se le donne con diabete mellito abbiano esperienze menopausali diverse dalle non diabetiche. Osservazioni aneddotiche suggeriscono che le donne con diabete mellito potrebbero avere difficoltà a distinguere i sintomi vasomotori dalla ipoglicemia. Questo fenomeno può diventare problematico se una donna diabetica in peri-menopausa aumenta l'assunzione di cibo in risposta a ciò che pensa possano essere sintomi di ipoglicemia, ma in realtà sono sintomi vasomotori. Un tale aumento di assunzione calorica potrebbe portare nel tempo a iperglicemia e incremento ponderale. Viceversa, le donne diabetiche potrebbero esporsi a rischi severi se, per errore, scambiassero l'ipoglicemia vera per disturbi vasomotori e non la trattassero³³. Frequentemente la scarsa lubrificazione vaginale associata a ridotta libido sono i disturbi descritti come più severi dalle donne con diabete e si ritiene possano riflettere sia la vasculopatia, che la neuropatia diabetica. Questi sintomi potrebbero essere esacerbati dalla menopausa. Anche l'incontinenza urinaria diventa più comune dopo la menopausa e nelle diabetiche è associata ad aumento della severità dei sintomi. Questa sin-

tomatologia più marcata risulta fortemente correlata con l'aumento del BMI, più frequente nelle donne diabetiche in post-menopausa rispetto alle non diabetiche³⁴.

Diabete tipo 1 e menopausa

Gli individui con diabete tipo 1 (DMT1) presentano processi di invecchiamento più accelerati. Pertanto, è possibile che anche altri indicatori di età biologica, come il verificarsi della transizione menopausale, avvenga prematuramente nelle donne con diabete tipo 1. Lo studio FAD (*The Familial Autoimmune and Diabetes*) è stato uno dei pochi studi che ha indagato la transizione menopausale nelle donne con diabete tipo 1, riportando dati particolarmente interessanti. L'età media della menopausa naturale nelle donne diabetiche tipo 1 presenta valori diversi, statisticamente significativi, rispetto alle sorelle non diabetiche o ai controlli non parenti (rispettivamente 41,6-49,9 e 48,0 anni; $p = 0,05$). Le donne con diabete tipo 1 presentano anche una maggiore prevalenza di età più avanzata al menarca (rispettivamente 13,5-12,5 e 12,6 anni; $p < 0,001$) e di irregolarità mestruali insorte prima dei 30 anni (rispettivamente 45,7%-33,3% e 33,1%; $p = 0,04$). Avendo un'età maggiore al menarca e una età inferiore alla menopausa, le donne diabetiche tipo 1 presentano una riduzione di circa 6 anni (17%) del numero totale di anni riproduttivi (rispettivamente 30,0-37,0 e 35,2 anni; $p = 0,05$). Da questi dati si può rilevare che in queste donne la menopausa precoce e la riduzione del 17% della durata dell'età fertile rappresentano le principali complicanze spontanee associate col diabete mellito tipo 1³⁵. Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare queste evidenze. La glicosilazione delle proteine funzionali nel diabete di tipo 1 può causare disfunzione ovarica. Anche i meccanismi autoimmuni possono essere collegati all'età della menopausa. Circa il 20-40% delle donne con insufficienza ovarica primaria (*Primary Ovarian Insufficiency, POI*) presenta disordini autoimmuni, in particolare patologie tiroidee autoimmuni. Inoltre, nei soggetti con POI, anche senza alcun segno evidente di malattia autoimmune, sono stati osservati autoanticorpi circolanti anti-ovaio con una frequenza maggiore rispetto ai soggetti sani di controllo. Così, appare esserci una forte associazione positiva tra autoimmunità, diabete tipo 1 e menopausa precoce. Date le associazioni ben documentate tra la regione HLA del cromosoma 6 e il rischio di diabete tipo 1, i fattori genetici che aumentano il rischio dei disturbi autoimmuni possono anche influenzare l'età della menopausa. È stato dimostrato che i geni HLA-collegati contribuiscono a regolare i livelli degli ormoni sessuali negli uomini e l'età del menarca nelle donne³⁹.

Inoltre, è stata osservata una associazione tra POI e i geni HLA-DR3 e HLA DR4, che conferiscono suscettibilità al diabete tipo 1³⁶. Un'altra spiegazione per giustificare la menopausa precoce tra le donne con il diabete tipo 1 può essere legata alla presenza cronica di iperglicemia e/o alle altre complicazioni a lungo termine del diabete. Iperinsulinemia esogena sistemica si riscontra spesso nelle donne giovani con diabete tipo 1. L'iperinsulinemia, presente nella sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), si associa caratteristicamente con iperandrogenemia e amenorrea. Poiché nelle donne con PCOS i livelli di insulina e di androgeni sono significativamente correlati si può pensare che, nelle donne con diabete tipo 1, la menopausa precoce può essere mediata anche attraverso l'iperinsulinemia e/o l'iperandrogenemia. Tuttavia, anche se la presenza di PCOS è frequente nelle donne con diabete tipo 1, altri fattori non correlati con la presenza di diabete da lunga data, possono avere un ruolo importante nel determinare la menopausa anticipata in queste pazienti³⁷.

Diabete tipo 2 e menopausa

Ci sono molte ragioni per cui le donne dopo i quarant'anni hanno più probabilità di sviluppare un diabete tipo 2. Bassi livelli di estrogeni, progesterone e GH (Growth Hormone) contribuiscono a ridurre il metabolismo e favorire l'obesità che è la causa principale del diabete tipo 2³⁸. Ancora poco si conosce riguardo l'esistenza di una specifica sintomatologia presente nelle donne in menopausa con diabete tipo 2. Nel diabete, molti sintomi si sovrappongono a quelli che segnano la fine dell'età riproduttiva. Ad esempio, l'atrofia vaginale, l'incontinenza urinaria, i disturbi del sonno sono caratteristiche comuni del diabete e della transizione menopausale. Nella diabetica tipo 2, l'alterato controllo glicemico è stato considerato come responsabile della severità delle vampate, uno dei sintomi più eclatanti della menopausa. In uno dei pochi studi eseguiti per descrivere la sintomatologia post-menopausale nelle donne con diabete tipo 2 e valutare l'associazione tra controllo glicemico e severità dei sintomi, è stata riscontrata una correlazione evidente tra sintomatologia della menopausa e controllo glicemico, indipendentemente dall'influenza ben descritta di obesità ed etnia³⁹. In questo studio le pazienti, in funzione della gravità con cui soggettivamente percepivano i disturbi, dovevano attribuire un punteggio da 0 a 3 a ogni singolo sintomo, di una lista complessiva di 12 classici disturbi associati alla sindrome climaterica (*Menopausal Symptom List*, MSL: dolori muscolo-articolari, vampate e sudorazioni, disturbi del sonno, riduzione della memoria, irrita-

bilità, depressione, riduzione della libido, incontinenza urinaria, sbalzi d'umore, ansia, mal di testa, secchezza vaginale). Le donne con peggiore controllo glicemico ($HbA_{1c} > 7$) presentavano punteggi di severità dei sintomi più elevati rispetto alle loro coetanee con controllo migliore ($HbA_{1c} \leq 7$) e alle non diabetiche, benché tutte le pazienti avessero dimensioni corporee, numero di anni trascorsi in post-menopausa e condizioni psico-sociali simili. Considerando tutte le pazienti dello studio, i sintomi riferiti più severi tra i 12 esaminati sono stati i dolori muscolari e articolari, seguiti da vampate e sudorazioni, disturbi del sonno, irritabilità, disfunzione sessuale e mal di testa. Le donne con peggior controllo glicemico presentavano il punteggio complessivo più alto riferito all'intera lista e riferivano come più severi in particolare i disturbi di ansia e le oscillazioni del tono dell'umore. Inoltre è risultato interessante notare che i punteggi di severità dei sintomi della menopausa erano simili tra le donne diabetiche con controllo ottimale della glicemia e le donne non diabetiche, nonostante differenze di BMI e la presenza di comorbidità correlate alla malattia diabetica. Questi interessanti dati suggeriscono che gli interventi mirati al controllo dei targets glicemici possono migliorare la percezione della sintomatologia climaterica nelle donne diabetiche in post-menopausa. Molti studi dimostrano che nelle donne diabetiche in post-menopausa l'HRT combinata a bassi dosaggi può ridurre l'intensità dei sintomi e migliorare gli indici glicemici⁴⁰.

Complicanze del diabete in menopausa

Infezioni

I pazienti con diabete mellito tipo 2 sono a rischio maggiore per le infezioni. Le infezioni del tratto urinario (UTI) risultano più frequenti, più gravi e con decorso peggiore nelle pazienti con diabete mellito tipo 2. In queste pazienti disturbi del sistema immunitario, scarso controllo metabolico e svuotamento incompleto della vescica, dovuto alla neuropatia autonoma, possono contribuire all'aumento del rischio delle infezioni urinarie. Le diabetiche in pre-menopausa presentano diagnosi di pielonefrite con frequenza di 4,1 volte maggiore rispetto alle omologhe non diabetiche⁴¹. Le diabetiche in post-menopausa, anche se in trattamento e in buon compenso, presentano aumento del rischio di infezioni clinicamente evidenti del tratto urinario. In queste pazienti lo spettro delle UTI varia dalla batteriuria asintomatica (ASB) alle infezioni del basso tratto (cistiti) fino alla pielonefrite e all'urosepsi grave. Nelle diabetiche in post-menopausa sono state riscontrate, con frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale, anche le complicanze più

severe delle UTI, come cistiti enfisematose, pielonefriti, ascessi renali e necrosi papillare renale. Tuttavia non c'è indicazione a trattare le diabetiche in post-menopausa con batteriuria asintomatica ⁴².

Osteoporosi

L'osteoporosi e il diabete mellito rappresentano, in particolare nelle donne in post-menopausa, importanti e crescenti problemi di salute pubblica. Nelle donne diabetiche in post-menopausa è stato evidenziato un tasso più elevato di riassorbimento osseo, con aumentata prevalenza di fratture delle vertebre lombari, del femore e del polso, rispetto alle donne di pari età non diabetiche ¹³. La perdita di massa ossea è più comune nelle diabetiche con $HbA_{1c} \geq 7$ rispetto a quelle con $HbA_{1c} < 7$. Basandosi sul T-score lombare, il 44% delle donne diabetiche e il 43,3% delle non diabetiche hanno osteopenia e il 39% delle diabetiche e il 40% delle non diabetiche hanno osteoporosi. Sulla base del T-score del collo femorale, l'osteopenia è presente nel 47,5% delle diabetiche e nel 27,3% dei casi delle non diabetiche, e l'osteoporosi è presente nel 4,9% delle diabetiche e nel 4,5% delle non diabetiche ⁴³. Una mole crescente di dati presenti in letteratura e i recenti risultati di Oei et al. confermano che i diabetici tipo 2 hanno un elevato rischio di frattura osteoporotica ⁴⁴. Nel DMT1 la densità minerale ossea (BMD) è ridotta anche se non di molto. Al contrario nel DMT2 la BMD è normale o aumentata. Questo apparente paradosso pone il DMT2 come fattore di rischio per frattura indipendente dalla BMD, suggerendo la presenza, nei soggetti con alterazioni del metabolismo glicidico e in particolare in scarso compenso glicometabolico, di alterazioni correlate con la complessità dell'effetto dell'insulina sulla composizione minerale e sulla qualità strutturale del tessuto osseo ⁴⁵. In uno studio di Kanazawa, la riduzione di IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) in donne diabetiche tipo 2 in post-menopausa, era associata a fratture vertebrali indipendentemente dalla BMD, suggerendo che l'IGF-1 possa essere utilizzato come indicatore per valutare il rischio di frattura vertebrale in queste pazienti ⁴⁶. Nelle pazienti diabetiche in post-menopausa il controllo appropriato del diabete può essere un modo efficace per contrastare gli effetti negativi dell'iperglicemia e della iperinsulinemia sull'osso e prevenire osteoporosi e fratture. I farmaci ipoglicemizzanti possono avere un ruolo nel condizionare la qualità dell'osso pertanto, nella scelta sartoriale della terapia antidiabetica, bisognerà valutare anche questo aspetto. L'HRT può proteggere le donne diabetiche dall'osteoporosi, specie nel DMT1, utilizzando la dose minima efficace ¹³.

Malattia cardiovascolare

I diabetici hanno un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) due o tre volte superiore a quello dei non diabetici. Nelle donne non diabetiche, dopo i 50 anni, nella parete vascolare si verifica un rapido ispessimento della tonaca muscolare con fibrosi del tessuto connettivo. Nelle donne con DMT1 questi fenomeni sono presenti comunemente anche in pre-menopausa, particolarmente in quelle con più lunga durata della malattia. Nelle donne in post-menopausa con DMT2 il rischio di CVD è marcatamente più elevato rispetto alle coetanee non diabetiche. Comunque in tutte le donne la morbilità per CVD aumenta significativamente dopo la menopausa. Dato che l'estrogeno gioca un ruolo anti-aterogenico sia in vivo che in vitro l'ipo-estrogenismo delle donne in post-menopausa è stata ritenuta la causa determinante di questo fenomeno. Anche il dato assoluto che le donne hanno un'aspettativa di vita sensibilmente più lunga degli uomini sostiene fortemente l'effetto anti-aterogenico degli estrogeni. Quindi la transizione menopausale precoce nelle diabetiche può esacerbare la probabilità di sviluppare CVD in post-menopausa e le diabetiche tipo 1 sono a rischio più elevato già in pre-menopausa. L'incidenza di CVD aumenta ancora di più nelle donne diabetiche anziane. L'aterosclerosi diabetica è favorita dalla diminuzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO) a seguito degli elevati livelli di glucosio in circolo. L'ossido nitrico è sintetizzato nelle cellule endoteliali dall'enzima NO-sintetasi a partire da L-arginina. Nelle donne diabetiche questa via di produzione di NO, catalizzata da NO-sintetasi endoteliale (eNOS), è alterata ⁴⁷. Le donne in post-menopausa con diabete presentano una dislipidemia più severa rispetto alle donne non diabetiche, in particolare livelli ridotti di HDL associati a cambiamenti in apolipoproteine, (apo) A e (apo) B, con aumento di fibrinogeno e di proteina C reattiva (PCR). Il fibrinogeno è un fattore importante per l'aggregazione piastrinica ed è anche un indicatore di rischio per patologie cardiovascolari come malattia coronarica, ictus e malattia arteriosa periferica. Il suo aumento è stato strettamente correlato con elevato colesterolo totale, ipertensione e fumo. La PCR rappresenta un importante marker infiammatorio e si considera svolga un ruolo intermedio importante nella patogenesi di CVD negli individui con DMT2. Pochi dati sono disponibili per valutare l'effetto della HRT sui nuovi indicatori iperlipidemici separatamente per donne in post-menopausa diabetiche e non diabetiche. Tra le donne diabetiche in post-menopausa che utilizzano HRT sono stati riscontrati profili lipidici e glicemici favorevoli con valori più bassi di glicemia a digiuno, HbA_{1c} , colesterolo totale e LDL. Anche il

fibrinogeno e la PCR presentano valori significativamente inferiori nelle donne in post-menopausa diabetiche e non diabetiche in trattamento con HRT rispetto alle non trattate ⁴⁸.

Management della donna diabetica in menopausa

I sottili cambiamenti nella massa e nella composizione corporea che si verificano durante la transizione menopausale influenzano negativamente il metabolismo del glucosio. La corretta gestione della donna con diabete mellito in post-menopausa è diventata una problematica clinica sempre più emergente. La cura del diabete durante la menopausa rappresenta una doppia sfida per la maggior parte delle donne. Da un lato, bisogna evitare l'obesità e mantenere uno stretto controllo glicemico (con farmaci ipoglicemizzanti, dieta, attività fisica e corretto stile di vita), dall'altro bisogna controllare la sintomatologia climaterica e ridurre al minimo i rischi delle complicanze diabetiche presenti in menopausa. Molte domande su come la terapia ormonale può influire sulla salute delle donne diabetiche in post-menopausa non hanno ricevuto risposte definitive. Il ruolo dell'ipo-estrogenismo nella fisiopatologia di malattie croniche come il diabete in donne in post-menopausa sta emergendo come una sfida scientifica e terapeutica prevalente del 21° secolo.

HRT

Molti studi hanno esaminato l'effetto della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di diabete nelle donne in post-menopausa. La maggior parte, ma non tutti, hanno riportato la diminuzione del rischio diabetico nelle donne in post-menopausa con l'uso della terapia ormonale. Il tipo di estrogeno e la via di somministrazione sembrano influire sui risultati clinici. I principali studi controllati con placebo come HERS (*Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*) e WHI (*Women Healthy Initiative*) hanno utilizzato solo estrogeni coniugati equini (CEE) e come progestinico il medrossi-progesterone acetato (MAP). Un'analisi secondaria dello studio HERS nelle donne in post-menopausa con documentata malattia coronarica ha dimostrato che il trattamento combinato con CEE e MAP è associato a una riduzione del 35% dell'incidenza ex novo di diabete mellito nelle pazienti trattate rispetto al gruppo placebo. L'incidenza assoluta del diabete mellito è stato del 6,2% nel gruppo in terapia ormonale e del 9,5% nel gruppo placebo; la riduzione assoluta dell'incidenza del diabete mellito nelle donne

che utilizzavano la terapia ormonale è stato del 3,3%, nei 4,1 anni di follow-up, con lo 0,8% in meno di casi rispetto al gruppo placebo ⁴⁹. Allo stesso modo, in un'analisi secondaria dello studio WHI, condotto per valutare gli effetti globali della terapia ormonale nelle donne in post-menopausa, l'incidenza cumulativa del diabete tipo 2 è stata del 3,5% tra le donne randomizzate per HRT combinata con CEE/MAP, mentre la sua incidenza cumulativa è stata del 4,2% tra le donne randomizzate per placebo ⁵⁰. La forma fisiologica dell'estrogeno è il 17 β -estradiolo (E2) che attualmente è disponibile in diversi preparati orali e transdermici (cerotti, creme e gel). Al contrario della HRT per via orale, la somministrazione transdermica evita il metabolismo del farmaco dovuto al primo passaggio epatico, determinando così livelli ematici di principio attivo più stabili senza esposizione epatica. Il trattamento con E2 transdermico si traduce in livelli ematici più elevati di E2, rispetto alle dosi equivalenti di CEE, determinando livelli più alti di E1 ed E1 solfato. Nelle donne in menopausa la somministrazione percutanea di E2 è un metodo sicuro ed efficace per trasportare il 17 β -estradiolo in circolo, simulando la condizione fisiologica senza le implicazioni metaboliche della terapia orale. Ciò suggerisce che l'E2 transdermico può essere preferibile nelle donne in post-menopausa con complicanze metaboliche come obesità, sindrome metabolica e diabete. Una meta-analisi di oltre 100 studi randomizzati in donne in post-menopausa ha recentemente analizzato l'effetto della HRT sui componenti della sindrome metabolica ⁵¹. Gli autori hanno concluso che nelle donne senza diabete, estrogeno orale e transdermico, con o senza progestinici, aumentano la massa magra, riducono il grasso addominale, migliorano la resistenza all'insulina, riducono il rapporto LDL/HDL e la pressione sanguigna. Nelle donne con diabete, estrogeni orali e transdermici, con o senza progestinici, riducono la glicemia a digiuno, migliorano la sensibilità insulinica e riducono il rapporto LDL/HDL colesterolo. Questi effetti benefici sul metabolismo dipendono dalla dose estrogenica e sono ridotti dall'aggiunta di un progestinico. Gli effetti benefici sui segni clinici della sindrome metabolica, probabilmente determinano la riduzione della morbilità e della mortalità per eventi cardiovascolari osservata quando la terapia ormonale sostitutiva viene avviata in donne con menopausa recente. La terapia estrogenica orale e, in particolare quella con CEE, determina un più marcato benefico effetto sulla glicemia a digiuno. L'effetto più spiccato della terapia orale sulla glicemia potrebbe essere il risultato metabolico del primo passaggio epatico, che determina una migliore soppressione della resistenza epatica all'insulina come descritto nei modelli di roditore ⁵². Tuttavia, la terapia estrogeni-

ca orale è associata anche a un aumento dei trigliceridi, nonché dei marcatori infiammatori come proteina C-reattiva e inibitori della coagulazione come la proteina S. Questo determinerebbe un aumento del rischio cardiovascolare e trombotico e potrebbe spiegare l'aumento di eventi cardiovascolari osservati quando s'inizia la terapia ormonale sostitutiva orale nelle donne più anziane. Al contrario, l'E2 transdermico non ha effetti negativi sui trigliceridi o sui fattori infiammatori e della coagulazione. Necessitano ulteriori studi per stabilire definitivamente se la terapia estrogenica transdermica riduca la morbilità CV in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa con diabete mellito stabilizzato, la maggior parte dei dati attualmente disponibili suggerisce che, la terapia ormonale sostitutiva (HRT) ha un effetto metabolico globale favorevole con effetto benefico sul controllo glicemico. Questi risultati sono stati confermati da una recente metanalisi (16 studi randomizzati placebo controllati condotti tra 1997 e 2011 con 17.971 casi) in cui risulta che donne diabetiche in post-menopausa trattate con HRT combinata avevano valori plasmatici significativamente ridotti di colesterolo totale e LDL, lieve aumento dei livelli di HDL e valori significativamente ridotti di glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (HbA_{1c}) rispetto al placebo⁴⁰. Tuttavia, considerando i possibili rischi connessi all'uso di HRT ai regimi convenzionali in post-menopausa, questo approccio non è ancora raccomandato per la prevenzione primaria o il trattamento delle diabetiche in menopausa. Pertanto, prima di prescrivere la terapia ormonale in donne in post-menopausa con diabete pre-esistente bisogna essere consapevoli dei particolari cambiamenti metabolici associati con la transizione menopausale in queste pazienti⁵³.

SERMs

I SERMs (modulatori selettivi del recettore degli estrogeni) agiscono come agonisti o antagonisti dei recettori estrogenici (ERs) in modo tissutale specifico. Tamoxifene, agisce come un ER- α antagonista nel seno e come ER- α agonista nell'osso. Di conseguenza il tamoxifene, utilizzato nel trattamento del cancro al seno, contemporaneamente previene l'osteoporosi. Nell'ipotalamo, il tamoxifene sembra agire come ER- α agonista. Infatti, la rianalisi di uno studio primario di prevenzione del cancro al seno ha dimostrato che le donne obese trattate con tamoxifene, per un periodo di 6 anni, hanno ottenuto una significativa perdita di peso rispetto alle pazienti obese di controllo⁵⁴. Nelle cellule- β in coltura, il tamoxifene inverte la protezione anti-apoptotica dell'E2 e quindi agisce come un ER- α antagonista riguardo la protezione anti-apoptotica. Infatti in uno stu-

dio caso-controllo di sopravvivenza al cancro del seno, la terapia con tamoxifene è associata ad aumento (24%) del rischio di sviluppare diabete⁵⁵.

Raloxifene è approvato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale data la sua attività ER-agonista nell'osso. In donne in post-menopausa, il raloxifene impedisce la variazione della distribuzione del grasso da ginoide ad androide, l'aumento del grasso addominale e l'aumento dell'adiposità totale, ma non ha effetto significativo sul peso corporeo. L'assenza di effetto sul peso potrebbe essere dovuto al concomitante aumento della massa magra e dell'acqua osservato dopo trattamento con raloxifene⁵⁶. In donne in post-menopausa diabetiche e non diabetiche, il trattamento con raloxifene a breve termine non ha influenzato la glicemia a digiuno, la tolleranza al glucosio o gli indici di funzionalità e sensibilità delle cellule β pancreatiche. Nei risultati di valutazioni multiple, il trattamento a tre anni con raloxifene in donne con diabete tipo 2 o senza diabete ha ridotto il colesterolo totale e LDL, senza effetto sul controllo glicemico rispetto al placebo. Pertanto, nelle donne in post-menopausa con diabete tipo 2, non vi sono evidenze di efficacia del raloxifene nell'omeostasi del glucosio⁵⁷.

Recenti studi sperimentali su primati non umani ovariectomizzati (macachi) hanno esaminato gli effetti di un nuovo SERM sul peso corporeo, l'assunzione del cibo, l'attività fisica e il metabolismo basale. Il farmaco ha prodotto perdita del 5% del peso e ridotto l'adiposità, inibendo l'assunzione di cibo e aumentando l'attività fisica. Questi risultati si sono verificati senza modifiche della spesa energetica, suggerendo che il trattamento con questo SERM potrebbe contrastare l'obesità post-menopausale⁵⁸.

TSECs (Tissue Selective Estrogen Complex)

Consiste nell'associazione, in una stessa compressa, di un SERM insieme a estrogeni e può rappresentare un nuovo approccio alla terapia post-menopausale. Gli obiettivi del TSEC sono diversi: 1) fornire i vantaggi degli estrogeni nel trattamento dei sintomi vasomotori (vampate e sudorazioni) e dell'atrofia vulvo-vaginale; 2) prevenire gli eventi osteoporotici della menopausa; 3) proteggere l'endometrio e il seno dalla stimolazione estrogenica. Negli studi clinici sul trattamento dei disturbi della menopausa denominati SMART (*Selective estrogens, Menopause And Response to Therapy*), il TSEC con bazedoxifene associato a CEE ha evidenziato di poter offrire tutti questi vantaggi⁵⁹. Non sono ancora disponibili dati riguardo l'effetto del TSEC con bazedoxifene sul metabolismo glicidico ed energetico.

Inibitori dell'aromatasi (Als: anastrozolo, esemestano e letrozolo)

Vengono utilizzati come terapia adiuvante nelle donne con pregresso carcinoma mammario. Poiché questi farmaci inibiscono l'aromatasi, le donne in post-menopausa che assumono Als presentano un'ulteriore riduzione degli estrogeni circolanti e un teorico aumento relativo degli androgeni. Un periodo prolungato di soppressione profonda di estrogeni con iperandrogenemia (relativa) potrebbe indurre alterazioni nella composizione corporea e favorire l'adiposità e il DMT2. Un recente studio ha riportato che le donne in post-menopausa con pregresso tumore al seno, trattate con Als, per più di 24 mesi, hanno mostrato aumento della massa magra senza variazione del grasso corporeo totale, ma aumento di testosterone libero con riduzione della SHBG⁶⁰. Considerando che iperandrogenemia e ridotta SHBG predispongono al diabete tipo 2, servono studi specifici per valutare l'impatto metabolico degli Als nelle donne in post-menopausa.

Conclusioni

Il drammatico aumento dell'obesità, del diabete e della sindrome metabolica e l'allungamento della vita della donna spingono a un crescente interesse allo studio delle interazioni tra metabolismo e carenza estrogenica. Oggi è noto che l'E2 promuove l'omeostasi energetica, migliora la distribuzione del grasso corporeo, migliora la sensibilità all'insulina, migliora la funzione delle cellule beta e riduce l'infiammazione. Dopo gli allarmismi sulla terapia ormonale sostitutiva dei grandi studi WHI e Million Study oggi si osservano re-analisi di quei dati che

stemperano i rischi e anzi ripropongono la somministrazione di estrogeni nei primi anni della post-menopausa stressando l'importanza di cogliere la cosiddetta *opportunity window* cioè quel breve periodo in cui la terapia può impedire l'inizio di quei processi degenerativi quali l'aterosclerosi. Tale aspetto risulterebbe di particolare importanza in quelle donne particolarmente suscettibili a tali problematiche come le donne diabetiche. Tali considerazioni ancora oggi rivestono carattere speculativo e le raccomandazioni della *North American Menopause Society* sono che l'HRT ha solo un ruolo nel trattamento a breve termine dei sintomi della menopausa e non in prevenzione primaria⁶⁵. Ovviamente, in tali donne uno stile di vita sano, una corretta alimentazione e la correzione di cattive abitudini rappresentano i capisaldi della gestione di tali pazienti. Nuovi farmaci e formulazioni sono sotto studio e forse potranno assicurare gli effetti benefici degli estrogeni senza essere gravati dagli effetti negativi e tra questi nuovi SERMs e i peptidi di fusione che uniscono *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) ed E2 in una singola molecola. Questo approccio farmacologico evita la liberazione di E2 in circolo e ottimizza la distribuzione mirata di E2 alle cellule bersaglio nei tessuti ad alta densità di recettori per GLP-1 riducendo gli effetti indesiderati, con risultati molto incoraggianti⁶⁶. Riguardo l'obesità, la ricerca è indirizzata all'individuazione di siti cerebrali critici in cui i ERs regolano l'omeostasi del peso corporeo e alla identificazione delle vie di segnalazione cellulare che determinano l'avvio delle azioni estrogeniche. Infine la comprensione precisa del ruolo funzionale positivo svolto dall'E2 e dei meccanismi molecolari dei ERs nelle cellule delle isole pancreatiche, del muscolo, del fegato e del tessuto adiposo, potrebbe aprire nuovi scenari farmacologici per migliorare la sensibilità all'insulina.

Bibliografia

- 1 Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. *The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis*. *Endocr Rev* 2013;34:309-38.
- 2 Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al. *Mechanisms of estrogen action*. *Physiol Rev* 2001;81:1535-65.
- 3 Burger H, Dudley E, Cui J, et al. *A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832-8.
- 4 Legro R, Gnatuk C, Kunselman A, et al. *Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3236-42.
- 5 Diamond M, Grainger D, Diamond M, et al. *Effects of methyl-testosterone on insulin secretion and sensitivity in women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4420-5.
- 6 Ding E, Song Y, Manson J, et al. *Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men*. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- 7 Graff-Iversen S, Thelle DS, Hammar N. *Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:83-8.
- 8 Miller KV, Lane MD. *Estradiol-induced alteration of very-low-density lipoprotein assembly*. *J Biol Chem* 1984;259:15277-86.
- 9 Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. *Lipid profile of women with premature ovarian failure*. *Menopause* 2008;15:919-23.
- 10 Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. *Menopause and risk factors for coronary heart disease*. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.

- 11 Fan AZ, Dwyer J. *Sex differences in the relation of HDL cholesterol to progression of carotid intima-media thickness: the Los Angeles Atherosclerosis Study*. *Atherosclerosis* 2007;195:e191-6.
- 12 Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, et al. *Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women*. *Menopause* 2011;18:376-84.
- 13 Chandrasekhar V. *Diabetes and Menopause*. *J Anesth Crit Care Open Access* 2016;6:00233.
- 14 Rossi R, Origliani G, Modena MG. *Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in population of healthy, non-obese postmenopausal women*. *Diabetes Care* 2004;27:645-9.
- 15 Van Pelt RE, Gozansky WS, Schwartz RS, et al. *Intravenous estrogens increase insulin clearance and action in postmenopausal women*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E311-7.
- 16 Barros RP, Morani A, Moriscot A, et al. *Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4*. *Mol Cell Endocrinol* 2008;295:24-31.
- 17 Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. *Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study*. *Diabetologia* 2007;50:2076-84.
- 18 Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, et al. *The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4127-35.
- 19 Geary N, Asarian L, Korach KS, et al. *Deficits in E2-dependent control of feeding, weight gain, and cholecystokinin satiation in ER- α null mice*. *Endocrinology* 2001;142:4751-7.
- 20 Roesch DM. *Effects of selective estrogen receptor agonists on food intake and body weight gain in rats*. *Physiol Behav* 2006;87:39-44.
- 21 Titolo D, Cai F, Belsham DD. *Coordinate regulation of neuropeptide Y and agouti-related peptide gene expression by estrogen depends on the ratio of estrogen receptor (ER) α to ER β in clonal hypothalamic neurons*. *Mol Endocrinol* 2006;20:2080-92.
- 22 Lizcano F, Guzmán G. *Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause*. *Biomed Res Int* 2014;ID:757461.
- 23 Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. *Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause*. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
- 24 Okura T, Koda M, Ando F, et al. *Association of polymorphisms in the estrogen receptor α gene with body fat distribution*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1020-7.
- 25 Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. *Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women*. *Maturitas* 2010;65:262-6.
- 26 Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, et al. *Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later*. *Metabolism* 2013;62:1597-606.
- 27 Chedraui P, Pérez-López FR, Escobar GS, et al. *Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome*. *Maturitas* 2014;79:86-90.
- 28 Chedraui P, Escobar GS, Pérez-López FR, et al. *Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome*. *Maturitas* 2014;77:370-4.
- 29 Ribas V, Drew BG, Le JA, et al. *Myeloid-specific estrogen receptor α deficiency impairs metabolic homeostasis and accelerates atherosclerotic lesion development*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16457-62.
- 30 Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, et al. *Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:58-66.
- 31 Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E, et al. *Effect of metabolic syndrome on sexual function in pre- and postmenopausal women*. *J Sex Marital Ther* 2014;13:1-10.
- 32 Lobo RA. *Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones*. *Maturitas* 2008;60:10-18.
- 33 Dougherty P, Pastors JG. *Women & diabetes. Menopause. What to expect, how to cope*. *Diabetes Self Manag* 2007;24:84-7.
- 34 Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, et al. *Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women*. *Diabetes Care* 2005;28:1730-8.
- 35 Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. *Menopause in type 1 diabetic women. Is it premature?* *Diabetes* 2001;50(8):1857-62.
- 36 Anasti JN, Adams S, Kimzey LM, et al. *Karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: evaluation of association with the class II major histocompatibility complex*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:722-3.
- 37 Hector F, Morreale E, Martin NBR. *Type 1 Diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Care* 2016;39:639-48.
- 38 Malacara JM, Huerta R, Rivera B, et al. *Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: Physical and emotional symptoms and hormone profile*. *Maturitas* 1997;28:35-45.
- 39 Rouen PA, Krein SL, Reame NE. *Postmenopausal symptoms in female veterans with type 2 diabetes: glucose control and symptom severity*. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:496-505.
- 40 Xu Y, Lin J, Wang S, et al. *Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus*. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:350-61.
- 41 Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. *Diabetes and the risk of acute*

- urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002;25:1778-83.
- 42 Mnif MF, Kamoun M, Kacem FH, et al. *Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: pathogenesis, diagnosis and management*. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:442-5.
- 43 Karimifar M, Pasha MA, Salari A, et al. *Evaluation of bone loss in diabetic postmenopausal women*. *J Res Med Sci* 2012;17:1033-8.
- 44 Oei L, Zillikens MC, Abbas Dehghan A, et al. *High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control. The Rotterdam Study*. *Diabetes Care* 2013;36:1619-28.
- 45 Antonopoulou M, Bahtiyar G, Bannerji MA, et al. *Diabetes and bone health*. *Maturitas* 2013;76:253-9.
- 46 Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. *Serum insulin-like growth factor-I is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus*. *Osteoporosis International* 2011;22:1191-8.
- 47 Hoshiyama M, Li B, Yao J, et al. *Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells*. *Nephron Exp Nephrol* 2003;95:62-8.
- 48 Crespo CJ, Smit E, Snelling A, et al. *Hormone Replacement Therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. *Diabetes Care* 2002;25:1675-80.
- 49 Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. *Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
- 50 Margolis KL, et al. *Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative hormone trial*. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
- 51 Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. *Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women*. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
- 52 Lundholm L, Bryzgalova G, Gao H, et al. *The estrogen receptor α -selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms*. *J Endocrinol* 2008;199:275-86.
- 53 Chedraui P, Pérez-López FR, Escobar GS, et al. *Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome*. *Maturitas* 2014;79:86-90.
- 54 Lopez M, Lelliott CJ, Tovar S, et al. *Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA*. *Diabetes* 2006;55:1327-36.
- 55 Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, et al. *Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study*. *Cancer* 2012;118:2615-22.
- 56 Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, et al. *Raloxifene and body composition and muscle strength in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Eur J Endocrinol* 2010;162:371-76.
- 57 Nagamani M, Szymajda A, Sepilian V, et al. *Effects of raloxifene on insulin sensitivity, β -cell function, and hepatic insulin extraction in normal postmenopausal women*. *Fertil Steril* 2008;89:614-9.
- 58 Sullivan EL, Shearin J, Koegler FH, et al. *Selective estrogen receptor modulator promotes weight loss in ovariectomized female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) by decreasing food intake and increasing activity*. *Am J Physiol Endocr Metab* 2012;302:E759-67.
- 59 Lello S, Capozzi A, Scambia G. *Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC: bazedoxifene/estrogeni coniugati)*. *Giorn It Ost Gin* 2016;37(3).
- 60 Van Londen GJ, Perera S, Vujevich K, et al. *The impact of an aromatase inhibitor on body composition and gonadal hormone levels in women with breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:441-6.
- 61 *The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause* 2012;19:257-71.
- 62 Tiano J, Finan B, DiMarchi R, et al. *A glucagon-like peptide-1-estrogen fusion peptide shows enhanced efficacy in preventing insulin-deficient diabetes in mice*. *Endocr Rev* 2012;33(OR21-6).