

SINDROME ENDOCRINO- METABOLICA IN MENOPAUSA

METABOLIC SYNDROME IN MENOPAUSE

DOI: 10.53146/Iriog1202149

ABSTRACT

Background: Menopause is associated with a high risk for cardiometabolic diseases, including metabolic syndrome (MetS), cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes (DMT2).

Insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia and hypertension are interdependent factors associated with menopause. The increase in the systemic inflammation is the common denominator of MetS. The purposes of this review are i) to clarify how the natural cessation of ovarian function, which is characterized by the decline of female sexual hormones and the relative increase of androgens, could explain the relationship between MetS, increase of the inflammatory indexes and menopause; ii) to understand how surgical menopause could influence the onset of MetS; iii) to highlight the role of hormone replacement therapy.

Methods: We revised the published literature in english language on PubMed database, from year 1992 to year 2021, by searching the following keywords, including 1) a refined definition of metabolic syndrome 2) relationship between metabolic syndrome and systemic inflammation 3) relationship between metabolic syndrome and obesity, insulin resistance, hypertension, osteoporosis and hypothyroidism, 4) surgical menopause and metabolic syndrome, 5) effects of HRT on the components of the MetS in post-menopausal women.

Results: Derived evidences suggest an increased incidence of metabolic syndrome in menopause, probably due to woman aging and hormonal changes in menopause, worsened by hypothyroidism, inappropriate lifestyles and lack of timely initiated HRT.

Conclusions: Menopause plays a crucial role in the development of MetS and surgical menopause; sudden cessation of ovarian function can lead to a higher incidence of MetS and systemic inflammation than physiological menopause. Hormone replacement therapy (HRT) and a healthy lifestyle may positively influence some aspects of MetS. Our observations can help in the clinical management of menopause-related MetS.

KEYWORDS: menopause; surgical menopause; metabolic Syndrome; inflammation; hormone replacement therapy.

Roberta Scairati*
Renata Simona Auriemma¹
Annamaria Colao^{1,2}
Alessandra Graziottin^{3,4}

1 - Dipartimento di
Medicina Clinica e
Chirurgia, Università
Federico II di Napoli,
Naples, Italy

2 - United Nations
Educational, Scientific
and Cultural Organization
(UNESCO), Chair for
Health Education and
Sustainable Development,
University Federico II,
Naples, Italy

3 - Direttore del Centro di
Ginecologia e Sessuologia
Medica, H. San Raffaele
Resnati, Milano

4 - Presidente Fondazione
Graziottin per la cura
del dolore nella donna -
ONLUS

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Roberta Scairati

robertascairati@gmail.com

ABBREVIAZIONI:

AHA:	American Heart Association	IL-6:	Interleuchina-6
BMD:	Bone Mineral Density	IR:	Insulino-resistenza
BMI:	Body mass index/ Indice di massa corporea	LDL-c:	Low density lipoprotein cholesterol
CEE:	Estrogeni equini coniugati	LT-4:	Levotiroxina
DMT2:	Diabete Mellito di tipo 2	MetS:	Metabolic Syndrome/ Sindrome metabolica
E1:	Estrone	MRS:	Menopausal Rating Score
E2:	Estradiolo	NHLBI:	National Heart Lung Blood Institute
FFA:	Acidi grassi liberi	PAI-1:	Inibitore dell'attivatore del plasminogeno, tipo 1
FMP:	Final Menstrual Period	PCR:	Proteina C reattiva
GSM:	Genitourinary Syndrome of the Menopause/ Sindrome genitourinaria della menopausa	SAA:	Serum Amyloid A
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale	SHBG:	Sex hormone binding globulin
HDL-c:	High density lipoprotein cholesterol	TBG:	Thyroxine-binding globulin
HOMA-index:	Homeostasis model assessment	TNF-alfa:	Tumor necrosis factor-alfa
HRT:	Hormonal Replacement Therapy	TOS:	Terapia ormonale sostitutiva
IDF:	International Diabetes Federation	WHO:	World Health Organization
		WHR:	Waist hip ratio (rapporto vita/fianchi)

INTRODUZIONE

Con l'aumento dell'aspettativa di vita degli ultimi decenni, anche grazie all'avanzamento delle conoscenze scientifiche, le donne trascorrono più di un terzo della loro vita in menopausa, periodo evolutivo che intercorre dopo 12 mesi di amenorrea dall'ultima mestruazione ^[1]. Nel mondo occidentale, la menopausa spontanea si verifica ad un'età media di 51,3 anni, con una distribuzione gaussiana che varia all'incirca dai 40 ai 60 anni ^[1] ed è fisiologicamente attribuita all'esaurimento del pool di follicoli ovarici con conseguente carenza estrogenica ^[2] (Tab.1).

Il calo di ormoni sessuali, in particolare di estrogeni, rappresenta un fattore chiave all'origine della sindrome climaterica, sottesa da un progressivo e persistente incremento dell'infiammazione sistemica e, in particolare, cerebrale ^{[3] [4]}.

La neuroinfiammazione accentuata dalla carenza estrogenica contribuisce a sintomi climaterici diversi:

- neurovegetativi (vampate di calore, sudorazioni notturne, disturbi del sonno, tachicardie notturne);
- emotivo affettivi (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, irritabilità) ^[5];
- cognitivi (riduzione di attenzione, concentrazione, memoria);
- motori (tremori, tendenza ad inciampare, minore competenza nei movimenti fini).

I disturbi urogenitali (secchezza vaginale, dolore ai rapporti, cistiti recidivanti, disturbi minzionali) caratterizzati da involuzione tissutale da ipoestrogenismo e ipoandrogenismo, contribuiscono alla sindrome genito-urinaria della menopausa (GSM) che colpisce gravemente il benessere e la sessualità della donna e della coppia. I disturbi osteoarticolari e muscolari (artralgie, mialgie) presentano un'accentuazione nella transizione menopausale, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti. Questi e altri sintomi climaterici peggiorano nella sindrome metabolica in menopausa (MetS) ^[6].

Nella popolazione adulta, la prevalen-

MENOPAUSA SPONTANEA	Definitiva cessazione dei cicli mestruali derivante dalla perdita della funzione follicolare ovarica, diagnosticata retrospettivamente dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea, per la quale non sia stata evidenziata un'altra causa fisiologica o patologica
MENOPAUSA IATROGENA	Cessazione dei cicli mestruali indotta dalla rimozione chirurgica di entrambe le ovaie (con o senza isterectomia) o dalla soppressione iatrogena della funzione ovarica (chemioterapia e/o radioterapia pelvica)
MENOPAUSA PREMATURA	Definisce la cessazione della funzione ovarica prima dei 40 anni di età e può essere spontanea o indotta
MENOPAUSA PRECOCE	Definisce la cessazione della funzione ovarica che occorre tra i 40-45 anni di età
POST-MENOPAUSA	Il periodo che segue l'ultima mestruazione indipendentemente dal tipo di menopausa (spontanea o indotta)

Tab.1. Definizione di Menopausa dalle Linee Guida AOGOI e terminologia WHO.

za di MetS è più bassa tra le donne in pre-menopausa rispetto agli uomini, tendenza che si inverte dopo l'insorgenza dell'epoca menopausale, diventando significativamente più alta nelle donne rispetto agli uomini, come indicato da recenti studi epidemiologici [7]. Questo spiega come il perseguimento di una buona salute in età menopausale sia fondamentale, sia per le singole donne che per l'intera società.

DEFINIZIONE DI SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica (Metabolic Syndrome, MetS) costituisce un complesso di fattori di rischio correlati all'insorgenza di malattie cardiovascolari (CVD), diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e aterosclerosi. Lo stato menopausale aumenta notevolmente la probabilità di insorgenza di MetS, che rappresenta un compendio di fattori interdipendenti come la resistenza insulinica, l'obesità addominale, la dislipidemia (tipicamente associata a livelli elevati di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL) e l'ipertensione arteriosa [8]. Evidenze scientifiche inoltre dimostrano come la menopausa rappresenti un fattore di rischio per MetS indipendentemente dall'età, attribuendo al declino degli ormoni sessuali, in particolare degli estrogeni, l'eziologia predominante [9]. Per molti anni, sono stati attribuiti diversi criteri diagnostici di MetS, a partire dalla sua prima definizione nel 1998 da parte della World Health Organization (WHO) [10] fino alla sua revisione più recente del 2009 ad opera della Task Force dell'International Diabetes Federation (IDF) sull'epidemiologia e la prevenzione (Tab.2). Quest'ultima ha stabilito i seguenti criteri diagnostici di MetS [8]:

1. Circonferenza della vita elevata (definizioni specifiche per popolazione e paese): nelle donne europee > 80 cm
2. Trigliceridi elevati (≥150mg/dl o in trattamento farmacologico)
3. Ridotti livelli di colesterolo HDL (<50 mg/dl o in trattamento farmacologico)
4. Ipertensione arteriosa (pressione sanguigna sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione sanguigna diastolica ≥ 85 mmHg o trattamento farmacologico antipertensivo);

5. Alterata glicemia a digiuno (≥ 100 mg/dl) o in trattamento farmacologico. (Tab.2)

	Alterazioni glicemiche	Ipertensione arteriosa (max/min)	Trigliceridi	HDL-c	Obesità	Criteri aggiuntivi	Diagnosi
WHO (1998) (10)	DMT2, Alterata glicemia a digiuno HOMA-IR	≥ 140/90 mmHg	≥ 150 mg/dL	<50 mg/dL	BMI > 30 Kg/m ² WHR > 0.9	Microalbuminuria: rapporto di escrezione urinaria di albumina ≥ 20 mcg/min o rapporto albumina/creatinina ≥ 30 mg/g	IR (DMT2 o alterata glicemia a digiuno) + 2/5 criteri
ATP III-NCEP (2001) (11)	Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL (incluso il DMT2)	≥ 130/85 mmHg	≥ 150 mg/dL	<50 mg/dL	Circonferenza addominale > 88 cm		3/5 criteri
IDF (2005) (12)	Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o pregressa diagnosi di diabete tipo 2	≥ 130/85 mmHg o trattamento con antipertensivi	≥ 150 mg/dL	<50 mg/dL o trattamento farmacologico specifico	Circonferenza addominale > 80 cm	Elevata	circonferenza addominale + 2/4 criteri
AHA/NHLBI (2009) (8)	Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o in trattamento farmacologico	≥ 130/85 mmHg o in trattamento farmacologico	≥ 150 mg/dL o in trattamento farmacologico	< 50 mg/dL o in trattamento farmacologico	Circonferenza addominale (dipendente dalla popolazione) nelle donne europee > 80 cm		3/5 criteri

Tab.2. Definizione di Sindrome Metabolica. A partire dalla prima definizione WHO del 1998 alla definizione AHA/NHLBI del 2009, per la quale sono richiesti 3 su 5 criteri diagnostici per la definizione della patologia.

La MetS è una patologia di facile inquadramento diagnostico. Tuttavia la sua fisiopatologia è molto complessa, con epifenomeni clinici diversi. Secondo la American Heart Association (AHA) e il National Heart Lung Blood Institute (NHLBI) nella singola paziente possono essere presenti solo tre dei criteri clinici stabiliti per la sua definizione. In effetti, in questo iter diagnostico l'obesità addominale non rappresenta un prerequisito indispensabile per la diagnosi di MetS. Per questo motivo, il gruppo di consenso dell'IDF 2005 ha proposto parametri aggiuntivi correlati alla MetS (alterazioni glicemiche, insulino-resistenza (IR), anomala distribuzione del grasso corporeo, dislipidemia aterogena, disregolazione endoteliale e vascolare, stato pro-infiammatorio, stato protrombotico, fattori ormonali), utili nel determinare l'associazione tra MetS e il rischio di eventi cardiovascolari, di DMT2 e/o di altri disturbi metabolici [12].

Sebbene il *primum movens* della fisiopatologia della MetS sia ancora poco chiaro, è possibile che la presenza di più fattori predisponenti, primi fra tutti lo squilibrio tra introito e consumo calorico, con incremento ponderale più marcato

a livello di adiposità addominale e successivo sviluppo di IR, giochino un ruolo chiave nell'eziologia della sindrome. Tra i possibili processi coinvolti, un difettoso metabolismo ossidativo può essere responsabile dell'aumento del grasso viscerale e dello sviluppo di IR a livello del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico, per un'alterata funzionalità mitocondriale alla base della sindrome metabolica stessa^[13]. E' possibile che a tale livello avvenga lo snodo cruciale dello sviluppo di IR e aterosclerosi per almeno due motivi: I) il tessuto adiposo viscerale rappresenta un serbatoio per la produzione di differenti sostanze pro-aterogene come leptina, citochine infiammatorie (TNF- α e IL-6) e fattori protrombotici (PAI-1); II) una accentuata lipolisi del tessuto adiposo in eccesso determina l'aumento dei livelli di acidi grassi liberi (FFA)^[14].

In una recente metanalisi in cui sono stati analizzati 31 studi ponendo in comparazione i dati di sindrome metabolica nelle donne in pre- e post-menopausa, si è concluso che i livelli di trigliceridi e colesterolo LDL sono aumentati nelle donne in post-menopausa^[15].

SINDROME METABOLICA E MECCANISMI DI INFIAMMAZIONE SISTEMICA

Un'aberrante attivazione del sistema immunitario associata a un processo di infiammazione cronica di basso grado rappresentano due meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'insulino-resistenza (IR) correlata all'obesità e al diabete mellito tipo 2 (DMT2), determinanti principali della sindrome metabolica in menopausa (MetS). Infatti, i marcatori di infiammazione sistemica rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2 e delle sue complicanze cardiovascolari. Diversi tessuti quali fegato, pancreas, tessuto muscolare e tessuto adiposo, fungono da sedi di focolai infiammatori in presenza di obesità. L'infiltrazione di linfociti citotossici CD8+, T helper di tipo 1 e T helper di tipo 17 che stimolano la polarizzazione dei macrofagi M1, determinano un viraggio della popolazione cellulare verso un pattern di tipo pro-infiammatorio, che nel tessuto adiposo determina ipertrofia degli adipociti. Queste cellule sono cruciali per la produzione di chemochine e citochine pro-infiammatorie, che agiscono in modo

autocrino e paracrino nel signaling dell'insulina nei tessuti periferici o attraverso la disfunzione delle cellule beta con successiva insulino-deprivazione^[16]. La conta dei leucociti, i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione (es. inibitore dell'attivatore del fibrinogeno e del plasminogeno 1 (PAI-1), proteine di fase acuta come la proteina C-reattiva (PCR) e l'amiloide sierica A (SAA), citochine proinfiammatorie (es. il fattore di necrosi tumorale TNF- α , l'interleuchina (IL-1b e IL-6) e le chemochine sono elevati nei pazienti obesi e con DMT2^[16,17] e risultano essere meno espressi quando questi pazienti sono impegnati nella perdita di peso corporeo^[18].

Negli ultimi anni, l'interesse è stato poi focalizzato sulla previsione del rischio cardiovascolare in relazione ai livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie, come dimostrato in alcuni dei seguenti studi: I) nello studio di Best et al.^[19], è stato suggerito che la PCR funga da predittore di mortalità nei soggetti con DMT2; II) dallo studio ADVANCE (20) è emerso che i livelli plasmatici di IL-6 migliorino sensibilmente la previsione di eventi macrovascolari e morte nei pazienti con DMT2.

Dunque, l'infiammazione sistemica gioca un ruolo cruciale nello sviluppo dei determinanti associati a MetS, con potenziale effetto predittivo positivo sullo sviluppo delle complicanze croniche MetS-correlate.

MENOPAUSA E OBESITA'

I meccanismi fisiopatologici sottesi all'aumento del grasso corporeo e in particolare all'obesità centripeta durante la menopausa non sono ancora completamente chiariti. E' ragionevole pensare che il calo dei livelli di estrogeni e un relativo iperandrogenismo siano responsabili dell'accumulo di grasso nel tessuto sottocutaneo, soprattutto nelle regioni glutea e femorale^[21].

Tale fenomeno, che sembra essere inoltre un fattore critico nello sviluppo di IR e DMT2, spesso si accompagna ad un profilo lipidico anomalo, con un aumento di LDL-c e una diminuzione del rapporto tra colesterolo totale e HDL-c^[22].

Dopo la menopausa, quando la produzione ovarica cessa, il tessuto adiposo funge da fonte primaria nella produzione di estrogeni attraverso l'enzima

aromatasi che converte l'androstenedione e il testosterone rispettivamente in estrone (E1) ed estradiolo (E2), motivo per il quale le donne obese in post-menopausa presentano concentrazioni più elevate di E1, E2 ed estrone solfato rispetto alle donne in post-menopausa non obese^[23]. Questo fornisce alle donne obese in post-menopausa un serbatoio di estrogeni non ovarico che le donne in menopausa di peso normale non presentano, determinando potenzialmente una attenuazione degli effetti negativi sulla salute della donna legati alla carenza estrogenica^[24]. Il bilancio tra effetti protettivi degli estrogeni derivati dalla produzione nel tessuto adiposo, e rischi oncogeni su mammella ed endometrio dipende da molteplici variabili. Tra queste l'entità della vulnerabilità genetica alla MetS, entità del sovrappeso/obesità, attività dell'estroboloma (parte del microbiota intestinale che metabolizza gli estrogeni, grazie all'enzima beta-glicuronidasi), livelli di vitamina D, tempo e tipo di attività fisica quotidiana, qualità della dieta, crononutrizione.

In aggiunta, in menopausa la concentrazione di SHBG si riduce, portando a più alti livelli di testosterone libero che potrebbero in parte essere corresponsabili dell'accumulo di grasso viscerale, per la presenza dei recettori degli androgeni posti sugli adipociti del grasso addominale^[25]. Le donne con adiposità addominale più accentuata, e in particolare quelle con maggiore adiposità sottocutanea, hanno maggiori probabilità di riportare disturbi correlati alla sindrome vasomotoria durante il periodo di transizione menopausale o post-menopausale precoce^[26]. Questo correlato fisiopatologico potrebbe essere legato al fatto che il tessuto adiposo possa fungere da isolante, interferendo con i normali meccanismi termoregolatori di dissipazione del calore. In aggiunta, da uno studio condotto dalla Women's Health Initiative è stato osservato che donne obese presentino il doppio delle probabilità di riportare abbondanti perdite vaginali e quasi quattro volte più probabilità di riportare prurito/irritazione vulvari intensi rispetto a donne di basso peso, normopeso, in euglicemia^[27]. Questo perché livelli elevati di glicemia aumentano la vulnerabilità alle infezioni sistemiche e vaginali da *Candida spp*, in particolare da *Candida*

Glabrata^[28,30]. La vulnerabilità aumenta dopo terapie antibiotiche per altre infezioni batteriche. Un miglior controllo glicemico e della MetS, e una drastica riduzione di alimenti contenenti glucosio e saccarosio possono ridurre la vulnerabilità alle vaginiti ricorrenti da *Candida spp* e alle comorbilità associate (Fig.1).

Nella donna in post-menopausa che lamenta disturbi legati alla sindrome vasomotoria e alle infezioni urogenitali ricorrenti, occorre sempre valutare attentamente i parametri clinici correlati all'obesità viscerale (peso, altezza, indice di massa corporea e circonferenza vita) e i parametri metabolici (dislipidemia e iperglicemia), frequentemente implicati nella genesi dei disturbi correlati alla menopausa. L'impegno della donna a ridurre/eliminare dalla dieta glucosio, saccarosio e alimenti ad alto indice glicemico, unito ad almeno 30' di camminata veloce al giorno, può darle un doppio vantaggio: miglior controllo del diabete e della MetS, ma anche minore vulnerabilità a vaginiti ricorrenti da *Candida spp*

Fig.1. Menopausa, alimentazione e infezioni.

Dal punto di vista della scelta degli alimenti, una recente review suggerisce come il consumo regolare di pesce possa ridurre la vulnerabilità a molti aspetti della MetS^[31].

Numerosi studi hanno poi esaminato i cambiamenti ormonali nella transizione menopausale in donne obese e non obese. Nello studio SWAN condotto su 543 donne in pre-menopausa o in peri-menopausa precoce è stata evidenziata una correlazione significativa tra l'aumento della massa grassa e della circonferenza vita e una diminuzione della massa magra, con la concentrazione di FSH, ipotizzando dunque che l'invecchiamento ovarico possa influire sui cambiamenti nella composizione corporea e nella circonferenza vita durante la menopausa^[32]. In uno studio condotto da Chedraui et al., un totale di 204 donne in post-menopausa ha partecipato a un programma di screening sulla MetS. A questi soggetti è stato chiesto di compilare il Menopau-

sal Rating Score (MRS), il questionario HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) e un questionario di pertinenza socio-demografica. Di tali partecipanti, il 52,9% presentava MetS, il 37,3% iperglicemia, il 51,5% ipertensione, il 58,3% obesità addominale, il 45,6% alti livelli di trigliceridi e il 56,4% bassi livelli di HDL-C. I punteggi del MRS totali non hanno differito per la presenza o meno del MetS. I tre prevalenti sintomi menopausali sono stati problemi muscolari e articolari (87,2%), esaurimento fisico e mentale (72%) e umore depresso (64,7%). Il 19,6% delle donne ha presentato punteggi MRS totali superiori a 16, definiti gravi. L'analisi di regressione lineare multivariata ha determinato che l'ansia attraverso la valutazione dei punteggi HADS è significativamente correlata con tutti i componenti della MRS. Punteggi MRS totali più alti correlano positivamente con la circonferenza addominale; i punteggi somatici sono correlati inversamente con l'istruzione femminile e positivamente con l'uso di psicofarmaci; i punteggi MRS psicologici correlano positivamente con l'umore depresso e la circonferenza addominale. Si è quindi concluso che in queste donne in post-menopausa, la vulnerabilità ai sintomi menopausali aumenta nelle donne con MetS^[33].

MENOPAUSA E INSULINO-RESISTENZA

Intolleranza glucidica, dislipidemia, obesità centrale ed iperandrogenismo clinico rappresentano un compendio di anomalie metaboliche associate all'IR, condizione per cui ad una data concentrazione di insulina si associa un effetto biologico periferico ridotto. Tale condizione spesso sfocia in un incremento di insulina, ormone anabolizzante per eccellenza, volto a riequilibrare normali livelli di glicemia nel sangue^[34].

Condizioni cliniche associate all'IR includono DMT2, steatosi epatica, apnea notturna, sindrome dell'ovaio policistico, CVD per aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, dislipidemia, disfunzione endoteliale, aterosclerosi, MetS e, infine, patologie tumorali. Tutte queste diverse patologie riconoscono un denominatore comune nell'aumento dell'infiammazione sistemica, alimentata sia dalla carenza estrogenica post-me-

nopausale, sia dalla sindrome metabolica. Dopo la menopausa, l'aumento della distribuzione del grasso corporeo viscerale determina un incremento dell'IR e ciò predispone ad un aumentato rischio di sviluppare patologie metaboliche legate all'IR stessa^[35].

Dal momento che la quantità e la fonte di carboidrati determinano la gran parte delle risposte post-prandiali di glucosio e di insulina, l'adesione ad una dieta povera di grassi e ricca di carboidrati complessi, evitando gli zuccheri semplici, glucosio e saccarosio in primis, basata sulle linee guida della Food Standards Agency, dovrebbe essere il primo approccio alla prevenzione delle condizioni di IR, anche se attualmente non esiste un consenso univoco sul trattamento dietetico ottimale [36]. Infatti, la stimolazione ripetuta della produzione di insulina potrebbe portare a un aumento graduale della sua produzione con conseguente desensibilizzazione dei recettori dell'insulina stessa sul tessuto e conseguente peggioramento dell'IR.

In generale, per la donna in transizione menopausale e in post-menopausa con alto rischio di sviluppare IR è consigliabile utilizzare una dieta più proteica, prevalentemente con carboidrati a basso indice glicemico, riducendo il consumo di grassi saturi, con uno schema alimentare basato su tre pasti al giorno. Inoltre, praticare un minimo di 30 minuti di attività fisica/esercizio moderato al giorno ha dimostrato di migliorare la sensibilità all'insulina^[37].

Alcuni studi, tuttavia, hanno valutato la relazione tra menopausa e IR utilizzando metodi diretti di valutazione della sensibilità all'insulina, come il test di tolleranza al glucosio o la tecnica di clamp iperinsulinemico-euglicemico. I dati emersi risultano contrastanti: non è stato possibile chiarire se la menopausa in sé sia associata all'IR o se quest'ultima sia piuttosto una conseguenza del processo di invecchiamento femminile. Altri studi, invece, hanno evidenziato una forte associazione tra l'accumulo del grasso viscerale e l'IR mediato da un aumento degli ormoni androgenici e ridotti livelli di SHBG, tipicamente osservati nelle donne in post-menopausa^[38].

Nella metanalisi di Pu et al.^[15], è inoltre emerso che quasi tutti i componenti as-

sociati a MetS (BMI e circonferenza della vita, LDL-c, trigliceridi, pressione sanguigna, glucosio a digiuno e insulina) cambiano in modo sfavorevole dopo la menopausa. In una piccola quota di studi analizzati, è inoltre emerso che la maggiore prevalenza di MetS nelle donne in post-menopausa è più probabilmente innescata da cambiamenti durante la transizione menopausale che dallo stato post-menopausale^[39]. Dunque, i cambiamenti ormonali osservati nella donna in menopausa sembrerebbero determinare un deterioramento dell'omeostasi del glucosio e del mantenimento della sensibilità all'insulina. L'incremento della emoglobina glicosilata correla anche con il deterioramento cognitivo nelle persone obese^[40].

In effetti, la terapia ormonale sostitutiva in menopausa sembra essere associata ad un miglior compenso glicemico nelle donne affette da diabete mellito tipo 2^[41]. Un'analisi trasversale condotta su un totale di 39.295 donne non diabetiche e di 3.359 diabetiche in post-menopausa di età compresa tra i 40 e i 69 anni, ha evidenziato come l'uso di HRT sia associato a livelli più bassi di glucosio a digiuno, colesterolo totale, pressione sanguigna sistolica, BMI, circonferenza vita e rapporto vita-fianchi sia nelle donne diabetiche che in quelle non diabetiche, suggerendo come l'uso di HRT sia associato negativamente con la prevalenza di MetS tra le donne in post-menopausa^[42] (Fig.2).

Adottare un regime alimentare basato su una dieta povera in grassi saturi e ricca in carboidrati complessi, unito ad uno stile di vita attivo, condotto attraverso 30 minuti di esercizio fisico moderato al giorno, rappresenta un'ottima strategia utile a prevenire i disturbi clinici correlati ad insulino-resistenza.

La TOS, tempestivamente iniziata, contribuisce a migliorare il profilo metabolico e i diversi indicatori di MetS. Costituisce quindi un ulteriore fattore protettivo verso la MetS, in sinergia con stili di vita appropriati

Fig.2 Menopausa, TOS e insulino-resistenza.

MENOPAUSA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio per CVD nelle donne, con una prevalenza maggiore durante la menopausa. Secondo l'American Heart Association Statistics Committee le donne al di sotto dei 45 anni di età, presentano una minore prevalenza di ipertensione rispetto agli uomini, divario che si appiana tra i 45-54 anni, risultando maggiore nelle donne al di sopra dei 55 anni di età^[43].

Infatti, per ogni incremento della pressione arteriosa sistolica di 20 mmHg e diastolica di 10 mmHg, è previsto un raddoppio della mortalità sia per malattia coronarica che per ictus per le donne di età compresa tra 40 e 89 anni^[44]. Tuttavia, la relazione tra il suo sviluppo e la menopausa rimane attualmente ancora controversa, dal momento che essa risente di molteplici fattori tra cui l'invecchiamento fisiologico, la carenza estrogenica, l'aumento di peso, l'inattività fisica/sedentarietà, il fumo di sigaretta e lo stato pro-infiammatorio^[38].

Due maggiori studi hanno provato ad analizzare questa correlazione: un primo studio, condotto su 18.326 donne italiane con età compresa tra 46 e 59 anni, ha mostrato un'associazione significativa ma lieve tra menopausa e pressione arteriosa anche dopo aggiustamento per età e BMI, con un incremento pressorio di 2 mmHg nel gruppo 46 - 49 anni^[45]. Un secondo studio prospettico di popolazione su 4411 donne seguite per un periodo di circa 20 anni ha rilevato che la pressione arteriosa aumentava durante il follow-up ed era significativamente più alta in menopausa rispetto alle donne fertili, differenza però non osservata per aggiustamento per età^[46].

Gli estrogeni migliorano la funzione endoteliale, con effetto di vasodilatazione, grazie ad un incremento della prostaciclina e dell'ossido nitrico, entrambi vasodilatatori, e mediante l'inibizione della produzione di endoteline e angiotensina II, questi ultimi vasocostrittori^[47]. Dunque, a seguito dell'esaurimento della funzione ovarica e la conseguente carenza estrogenica che ne deriva, si può osservare uno squilibrio tra i fattori che influenzano la vasodilatazione e la vaso-costrizione, con aumento della resisten-

za vascolare e dell'incidenza di malattia renale e glomerulosclerosi per la perdita della funzione nefroprotettiva data dagli estrogeni stessi.

Ulteriore meccanismo potrebbe essere spiegato dal relativo iperandrogenismo che sembra aumentare la pressione arteriosa tramite la stimolazione del RAS^[38]. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che le donne con sindrome vasomotoria presentano un profilo di rischio cardiovascolare peggiore rispetto alle donne esenti da sintomatologia. Di fatti, le donne che manifestano sintomi vasomotori hanno una pressione sanguigna sistolica e diastolica significativamente più elevata e livelli di colesterolo totale circolante più elevati^[38] (Fig.3).

Nella donna la prevalenza di ipertensione arteriosa, e i potenziali danni cardiovascolari ad essa correlati, aumenta significativamente dopo la menopausa. Dopo i 55 anni di età, supera la prevalenza di ipertensione arteriosa nell'uomo di pari età. La regolare misurazione della pressione arteriosa e la tempestiva diagnosi di ipertensione borderline (>130/85 mmHg) devono indurre ad indagare la comorbilità con altri aspetti clinici della MetS per mettere in atto appropriati e consistenti cambiamenti in stili di vita, nonché valutare l'opportunità di adeguata terapia farmacologica.

Fig.3. Menopausa e ipertensione.

MENOPAUSA, MetS E OSTEOPOROSI

Numerosi sono gli studi concentratisi sulla relazione tra menopausa e rischio osteoporotico, con risultati finali talora contrastanti.

Le differenze tra gli studi possono essere spiegate parzialmente dal fatto che alcuni componenti della sindrome metabolica possono avere un impatto protettivo o negativo sulla massa ossea.

Un esempio è dato dall'eccesso di peso corporeo che, a causa di un'aumentata sintesi degli estrogeni, estrone *in primis* e di un carico meccanico più elevato, può

presentare un effetto protettivo sulla salute ossea, contrariamente a un indice di massa corporea più basso^[38].

D'altro canto, però, l'obesità rappresenta a tutti gli effetti uno stato pro-infiammatorio che svolge un ruolo predominante sul riassorbimento osteoclastico. Inoltre, alte concentrazioni di leptina e basse concentrazioni di adiponectina sono associate alla perdita ossea^[38, 48]. Inoltre, il livello di attività fisica con il suo effetto protettivo sull'osso ma anche sui muscoli tende ad essere inversamente proporzionale al peso corporeo (Fig.4).

L'eccesso di peso corporeo può presentare, da un lato, un effetto protettivo sulla salute ossea per un'aumentata sintesi di estrogeni, estrone *in primis*, dall'altro svolge un ruolo predominante sul riassorbimento osteoclastico a causa di un accentuato stato pro-infiammatorio, aumentato dall'inattività fisica/sedentarietà associata a obesità.

Fig.4. Menopausa e obesità.

L'associazione tra MetS e osteoporosi resta quindi controversa. Secondo uno studio condotto da Zhou et al., la BMD (densità minerale ossea) femorale e lombare non corretta per fattori quali età, peso, altezza, alcol, fumo di sigaretta ed esercizio fisico non differisce significativamente tra i soggetti con e senza MetS, mentre il valore di BMD corretto è significativamente più basso nei soggetti con MetS, ma con una differenza minima.

Tuttavia, analizzando i singoli sottogruppi, è stato evidenziato che solo i pazienti di sesso maschile con MetS presentano una BMD non corretta significativamente più alta, suggerendo che la MetS potrebbe essere associata significativamente all'osteoporosi maschile^[49].

Biver et al. invece hanno analizzato la relazione tra MetS e massa ossea utilizzando valori di BMD non aggiustati, mostrando un'associazione significativa di MetS con l'aumento della BMD a livello lombare, con risultati simili nelle don-

ne e negli uomini^[50].

Lo studio SWAN, condotto su una vasta popolazione multi-etnica di oltre 2000 donne seguite per più di 20 anni, ha poi contribuito in maniera decisa all'avanzamento delle conoscenze nel campo dell'osteoporosi menopausale^[51].

Secondo tale studio, la transizione menopausale rappresenta una finestra di opportunità limitata nel tempo utile per intervenire nella prevenzione di una rapida perdita ossea, volta a scongiurare il rischio di osteoporosi negli anni a seguire. Infatti, la BMD inizia a ridursi circa 1 anno prima della ultima mestruazione (Final Menstrual Period, FMP, intervallo transmenopausale), con una leggera riduzione del tasso di perdita circa 2 anni dopo la FMP che si traduce nella diminuzione della massa ossea corticale, derivante dal riassorbimento endosseo da parte degli osteoclasti.

MENOPAUSA E IPOTIROIDISMO

I cambiamenti fisiologici che investono la donna durante il periodo peri-menopausale e post-menopausale si riflettono anche sulla funzionalità della ghiandola tiroidea, in termini di secrezione e metabolismo della tireotropina e degli ormoni tiroidei.

In questa delicata fase di vita della donna, vi è una crescente prevalenza di disturbi della tiroide che possono manifestarsi con debolezza, sudorazione, insonnia, palpitazioni e intolleranza al freddo, sintomi attribuibili anche a classiche manifestazioni della menopausa. Inoltre, l'invecchiamento, l'utilizzo di farmaci e le comorbidità in queste pazienti rendono il processo decisionale molto complesso^[52].

Sebbene la carenza ambientale di iodio e la tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto, rappresentino due delle cause più comuni di ipotiroidismo in questa fascia di età, un incremento dei livelli di TSH, il declino dei livelli di triiodotironina libera (T3) in presenza di normali livelli di tiroxina (T4) possono non riflettere una disfunzione tiroidea subclinica, ma piuttosto essere una normale manifestazione del processo di senescenza femminile^[53].

Secondo una recente rivisitazione della letteratura del 2020, gli ormoni tiroidei influirebbero sull'assetto metabolico,

influenzando l'adiposità femminile e l'incremento ponderale, agendo sulla regolazione centrale del controllo dell'appetito e dell'attività del sistema simpatico, nonché sul processo di termoregolazione. Allo stesso tempo, anche la leptina, le citochine proinfiammatorie e la insulino-resistenza (IR) agirebbero sulla funzionalità tiroidea, alterandone il funzionamento^[54]. L'ipotiroidismo sembrerebbe svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di determinanti della sindrome metabolica in menopausa (MetS) come le anomalie del metabolismo glucidico e l'insorgenza di DMT2^[55], l'aumento dei livelli sierici ed epatici di trigliceridi e la riduzione dei livelli di HDL-c^[56]. Gli ormoni tiroidei, inoltre, sia attraverso vie genomiche che citoplasmatiche, sembrano svolgere un ruolo attivo sul sistema vascolare e cardiaco, per un effetto inotropo e cronotropo positivo e attraverso la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. Le pazienti ipotiroidiche, infatti, possono presentare ipertensione diastolica per ridotta vasodilatazione endoteliale^[54].

Sebbene il trattamento con L-tiroxina sia raccomandato nei pazienti con ipotiroidismo primario con livelli elevati di TSH superiori a 10 mIU/l, il trattamento di una donna in menopausa con ipotiroidismo subclinico con normali livelli di FT4, è meno certo.

Recenti studi suggeriscono che l'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con TSH < 10 mIU/l è ben consolidato nella popolazione adulta più giovane (<70 anni di età) ma non nella popolazione più anziana (<75 anni); un lieve ipotiroidismo subclinico inoltre sembrerebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale e patologia cardiaca correlata e scongiurare una perdita ossea accelerata, determinando una maggiore longevità nelle donne in questa fascia di età^[54] (Fig.5).

Tuttavia, ancora non è stata chiarita del tutto la precisa interazione tra gli ormoni tiroidei e i componenti essenziali della MetS, per la quale sarebbero necessari ulteriori studi di approfondimento.

Nel trattamento della donna in post-menopausa, è importante tener conto degli effetti della HRT sulla funzionalità tiroidea, considerando che l'utilizzo di estrogeni per via orale incrementa la

concentrazione sierica di TBG (thyroxine-binding globulin), aumentando il fabbisogno di LT-4 (levotiroxina) [52]. Dunque, l'inizio di una terapia sostitutiva con estrogeni orali nelle donne ipotiroidee richiede un frequente monitoraggio dei parametri di funzionalità tiroidea; in alternativa, è consigliabile adoperare una formulazione di estrogeni transdermica che non altera significativamente i livelli di TBG e richiede minori aggiustamenti di posologia rispetto alla terapia orale con LT-4. (Fig.5)

Una ridotta funzionalità tiroidea può influenzare il metabolismo lipidico e glucidico, lo stato di salute ossea e il profilo di rischio cardiovascolare. Tuttavia, l'interpretazione dei test di funzionalità tiroidea deve essere condotta con cautela nella donna in post-menopausa. Allo stesso modo, occorre considerare con cautela il timing di inizio della terapia sostitutiva con L-tiroxina e il raggiungimento di adeguati livelli di TSH, da correlare con l'età della paziente e le sue comorbidità. Nella eventualità di una terapia ormonale sostitutiva con estrogeni, è preferibile utilizzare una formulazione transdermica, a minor impatto sul metabolismo degli ormoni tiroidei.

Fig.5. Menopausa e tiroide.

MENOPAUSA CHIRURGICA

La cessazione dei cicli mestruali e il conseguente improvviso calo delle concentrazioni di estrogeni e progesterone a seguito della rimozione chirurgica delle ovaie è definita "menopausa chirurgica". L'improvvisa diminuzione degli ormoni sessuali femminili può essere associata allo sviluppo di disfunzione endoteliale, aumento delle lipoproteine aterogene e aumento dell'ossidazione dei lipidi [57]. Le donne in menopausa chirurgica di solito sperimentano questi cambiamenti in un'età più precoce rispetto all'età della

menopausa fisiologica, con il risultato di una maggiore gravità e prevalenza dei sintomi della menopausa.

L'ovariectomia bilaterale concomitante all'intervento di isterectomia è stata associata a un rischio maggiore di sviluppare patologie cardiovascolari e infarto del miocardio, nonché rischio fratturativo più elevato nelle donne in pre-menopausa [58] (Fig.6).

A differenza della menopausa naturale, la menopausa chirurgica determina un brusco calo della concentrazione di ormoni sessuali femminili, con conseguenze cliniche e di sviluppo spesso più rilevanti nella fisiopatologia della sindrome metabolica in menopausa.

Le donne sottoposte a menopausa chirurgica necessitano quindi di più tempestiva e accurata valutazione clinica anche sul fronte del rischio metabolico.

Fig. 6. Menopausa chirurgica.

Nel 2015, uno studio di coorte di popolazione della durata di 12 anni, ha dimostrato che le concentrazioni di glucosio plasmatico a digiuno e post-prandiale erano significativamente più elevate nel gruppo delle donne in menopausa chirurgica rispetto alle donne in menopausa naturale, per contro ad un valore di pressione arteriosa sistolica media più elevato nelle donne in menopausa naturale. Tuttavia, il dato più importante che ne è emerso è che l'odds ratio per lo sviluppo di MetS nelle donne in menopausa chirurgica era significativamente più alto rispetto alle donne in menopausa fisiologica. Dunque, sulla base di queste evidenze, è ragionevole affermare che la menopausa chirurgica possa rappresentare un fattore di rischio ulteriore per lo sviluppo di sindrome metabolica nella donna [59]. Tuttavia sono necessari ulteriori studi, in particolare studi prospettici, per aiutarci a comprendere l'influenza della menopausa chirurgica sul metabolismo.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E SINDROME METABOLICA

Secondo le indicazioni attuali, nella donna sana in menopausa da meno di 10 anni, la TOS/HRT rappresenta il trattamento più efficace per i sintomi e le malattie legati alla menopausa [60]. Il ruolo della HRT nella gestione della MetS post-menopausale è stato a lungo oggetto di dibattito (Fig.7).

Una meta-analisi del 2006 che ha analizzato 107 studi per un totale di 33.315 soggetti, ha mostrato che la HRT in menopausa determina la riduzione di IR e diabete di nuova insorgenza nelle donne senza diabete, aumento della massa magra e riduzione del grasso addominale; inoltre, è stata osservata una riduzione dell'HOMA-index e della glicemia a digiuno nelle donne con diabete. La HRT ha dimostrato di migliorare il profilo lipidico delle donne in post-menopausa, incrementando i livelli di HDL-c, riducendo i livelli di LDL-c, il rapporto LDL-c/HDL-c, la Lp(a), il fibrinogeno e il PAI-1. I risultati si sono dimostrati soddisfacenti per la maggior parte dei parametri correlati alla MetS [61].

Naturalmente, nella valutazione della scelta terapeutica finale, occorre utilizzare il tipo di formulazione più adatto alle esigenze della donna. Dati pubblicati in letteratura hanno suggerito un profilo più sicuro per HRT contenente 17 β -estradiolo e progesterone naturale rispetto alle terapie contenenti estrogeni equini coniugati e progestinici sintetici [62]. Inoltre, occorre sempre considerare la terapia transdermica in presenza di determinanti della MetS come obesità, DMT2 e ipertrigliceridemia [63].

Nella recente metanalisi di Pu et al., sono stati estrapolati 8 studi sui 42 analizzati, valutando l'effetto della HRT con estradiolo (E2) ed estrogeni equini coniugati (CEE) sui determinanti della MetS nelle donne in post-menopausa, escludendo differenze significative tra i due gruppi prima del trattamento. I partecipanti hanno ricevuto HRT per almeno 3 mesi: I) rispetto al gruppo trattato con CEE, i livelli di trigliceridi e i livelli di pressione diastolica erano statisticamente inferiori nel gruppo trattato con E2. Tuttavia, il livello di HDL-c era più alto nel gruppo trattato con CEE, che mostrava anche livelli più bassi di LDL-c. Nessuna differen-

za è stata trovata nella pressione sanguigna sistolica [15]. Recenti studi prospettici controllati su femmine di macaco ovariectomizzate, tenute a dieta obesogena, hanno mostrato un effetto protettivo dell'estradiolo per incremento dei transcriptomi cerebrali, in molteplici aree cerebrali. Questo ha significativamente ridotto la neuroinfiammazione che altrimenti alimenta il deterioramento cognitivo più marcato nelle donne obese in post-menopausa [64].

CONCLUSIONI

La menopausa è un importante fattore di rischio per la sindrome metabolica. La maggior parte dei singoli determinanti della MetS viene modificata sfavorevolmente dopo la menopausa. La menopausa chirurgica, a seguito di un improvviso calo della funzione ovarica in età precoce, può aumentare ulteriormente il rischio di MetS. Stili di vita appropriati e consistenti costituiscono la prevenzione e terapia più efficaci sui molteplici aspetti della MetS.

La TOS/HRT sembra ridurre il rischio di entrambi i componenti della MetS e l'incidenza di MetS complessiva. Dati pubblicati di recente suggeriscono che gli effetti benefici degli estrogeni sulla sindrome metabolica sono maggiori quando la TOS è tempestivamente iniziata (Fig.7).

Il tempo di inizio della TOS conta: La terapia ormonale sostitutiva, iniziata tempestivamente subito dopo la menopausa, riduce le vulnerabilità infiammatorie e dismetaboliche rispetto ad inizi tardivi (che hanno costituito la grande vulnerabilità metodologica del Women's Health Initiative).

Le differenze osservate nei risultati di letteratura, suggeriscono che sono comunque necessari ulteriori studi per tener conto dell'impatto di diversi tipi di HRT su coorti di età differenti, con ulteriori differenziazioni in base alle diverse variabili parametriche

Fig.7. Timing terapia ormonale sostitutiva

Dati sulle diverse tipologie di TOS indicano che i benefici degli estrogeni possono essere più attenuati dai progestinici sintetici e meno dal progesterone naturale. Sono necessarie ulteriori ricerche cliniche e di base di alta qualità per illustrare l'esatto meccanismo patogenetico della

MetS in post-menopausa. E' inoltre indispensabile procedere ad una più articolata differenziazione dei diversi gruppi (clusters) di rischio per MetS, per individuare protocolli multimodali di prevenzione e di cura, più stringenti ed efficaci nel lungo termine.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Roberta Sciarati ha ideato l'articolo e strutturato gli aspetti clinici fondamentali, ha eseguito la ricerca bibliografica, ha contribuito all'interpretazione dei dati e preparato le tabelle.

Renata Simona Auriemma ha fornito un significativo contributo nel processo di revisione dei contenuti scientifici.

Annamaria Colao ha esaminato criticamente il manoscritto e lo ha rivisto per importanti contenuti intellettuali.

Alessandra Graziottin ha contribuito alla revisione della letteratura, alla scrittura e analisi critica del testo, e alle considerazioni cliniche pratiche, utili per l'attività professionale di endocrinologi e ginecologi.

Tutti gli autori hanno contribuito all'articolo e approvato la versione presentata.

Ringraziamenti - Questo studio è stato condotto con il contributo del Gruppo di Ginecologia, Endocrinologia e Metabolismo (GEM) presieduto dalla Prof.ssa Alessandra Graziottin (Centro di Ginecologia e Sessuologia medica H. San Raffaele Resnati Milano, Italia; Fondazione Graziottin per la Gestione e il Trattamento del Dolore nelle Donne, NPO, Italia) e la Prof.ssa Annamaria Colao (Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia; Cattedra UNESCO per l'Educazione alla Salute e lo Sviluppo Sostenibile, Università Federico II, Napoli, Italia).

BIBLIOGRAFIA

1. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992. 14(2). p.103-15. DOI: 10.1016/0378-5122(92)90003-m
2. Coyoy A., Guerra-Araiza C., Camacho-Arroyo I. Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause. *Horm. Metab. Res*. 2016. 48(8). p.489-96. DOI:10.1055/s-0042-110320
3. McCarthy M., Raval A.P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation*. 2020. 23. 17(1):317. DOI:10.1186/s12974-020-01998-9
4. Maioli S., Leander K., Nilsson P., Navarte I. Estrogen receptors and the aging brain. *Essays Biochem*. 2021. 65(6). p. 913-925. DOI:10.1042/EBC20200162
5. Park H.J., Shim H.S., Shim I. The Differential Role of Cytokines on Stress Responses in a Menopause Rat Model. *Front. Psychiatry*. 2020. DOI:10.3389/fpsy.2020.577561
6. Morselli E., Santos R.S., Criollo A., Nelson M.D., Palmer B.F., Clegg D.J. The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017. 13(6). p.352-364. DOI:10.1038/nrendo.2017.12
7. Zuo H., Shi Z., Hu X., Wu M., Guo Z., Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009. 58(8). p.1102-1108. DOI:10.1016/j.metabol.2009.04.008
8. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009. 20. 120(16). p.1640-1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
9. Sharma S., Aggarwal N., Joshi B., Suri V., Badada S. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and post-menopausal women: A prospective study from apex institute of North India. *J. Midlife Health*. 2016. 7(4). p.169-174. DOI:10.4103/0976-7800.195695
10. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med*. 1998. 15(7). p.539-553. DOI:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001. 285(19). p.2486-2497. DOI:10.1001/jama.285.19.2486

12. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005. 30. 366(9491). p.1059-1062. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
13. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2020. 1866(10):165838. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165838
14. McGown C., Bireddinc A., Younoszi Z.M.. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin. Liver Dis*. 2014. 18(1). p.41-58. DOI:10.1016/j.cld.2013.09.012
15. Pu D., Tan R., Yu Q., Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric*. 2017. 20(6). p.583-591. DOI:10.1080/13697137.2017.1386649
16. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. 105(2). p.141-150. DOI:10.1016/j.diabres.2014.04.006
17. Chawla A., Nguyen K.D., Goh Y.P. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2011. 11. p.738-749. DOI:10.1038/nri3071
18. Belalcazar L.M., Haffner S.M., Lang W., Hoogeveen R.C., Rushing J., Schwenke D.C., et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity*. 2013. 21. p.944-950. DOI:10.1002/oby.20431
19. Best L.G., Zhang Y., Lee E.T., Yeh J.L., Cowan L., Palmieri V., et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005. 112. p.1289-1295. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489260
20. Lowe G., Woodward M., Hillis G., Rumley A., Li Q., Harrap S., et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE Study. *Diabetes*. 2014. 63. p.1115-1123. DOI:10.2337/db12-1625
21. St-Onge M.P., Janssen I., Heymsfield S.B. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 2004 27(9). p.2222-2228. DOI:10.2337/diacare.27.9.2222
22. Franklin R.M., Ploutz-Snyder L., Kanaley J.A. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism*. 2009. 58(3). p.311-315. DOI:10.1016/j.metabol.2008.09.030
23. Liedtke S., Schmidt M.E., Vrieling A., et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring)*. 2012. 20(5). p.1088-1095. DOI: 10.1038/oby.2011.383
24. Wildman R.P., Sowers M.R.. Adiposity and the menopausal transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2011. 38(3). p.441-454. DOI:10.1016/j.ogc.2011.05.003
25. Dieudonne M.N., Pecquery R., Boumediene A., Leneuve M.C., Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am. J. Physiol*. 1998. 274(6). C1645-1652. DOI:10.1152/ajpcell.1998.274.6.C1645
26. Thurston R.C., Sowers M.R., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Lewis T.T., Edmundowicz D., Matthews K.A. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008.15(3). p.429-434. DOI:10.1097/gme.0b013e31815879cf
27. Pastore L.M., Carter R.A., Hulka B.S., Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*. 2004. 10. 49(4). p.292-303. DOI:10.1016/j.maturitas.2004.06.019
28. Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., et al. Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021. 64(6). p.583-602. DOI:10.1111/myc.13248
29. Auriemma R.S., Sciarati R., Del Vecchio G. et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2021. DOI:10.3389/fcimb.2021.686167
30. Mohammed L., Jha G., Malasevskaia I., Goud H.K., Hassan A. The Interplay Between Sugar and Yeast Infections: Do Diabetics Have a Greater Predisposition to Develop Oral and Vulvovaginal Candidiasis? *Cureus*. 2021. 13(2). DOI:10.7759/cureus.13407
31. Mendivil C.O. Fish Consumption: A Review of Its Effects on Metabolic and Hormonal Health. *Nutr. Metab. Insights*. 2021. DOI:10.1177/11786388211022378
32. Sowers M., Zheng H., Tomey K., et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. 92(3). p.895-901. DOI:10.1210/jc.2006-1393
33. Chedraui P., Pérez-López F.R., Hidalgo L., et al. Research Group for the Omega Women's Health Project. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Gynecol. Endocrinol*. 2014. 30(12). p.918-924. DOI:10.3109/09513590.2014.971236
34. Bloomgarden Z.T. The 6th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2009. 32(10). DOI:10.2337/dc09-zb10
35. Walton C., Godsland I.F., Proudler A.J., Wynn V., Stevenson J.C. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur. J. Clin. Invest*. 1993. 23(8). p.466-73. DOI:10.1111/j.1365-2362.1993.tb00792.x
36. Connor H., Annan F., Bunn E., Frost G., McGough N., Sarwar T., Thomas B. Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabet. Med*. 2003. 20(10). p.786-807. DOI:10.1046/j.1464-5491.2003.01104.x
37. Whitcroft S., Herriot A. Insulin resistance and management of the menopause: a clinical hypothesis in practice. *Menopause Int*. 2011. 17(1). p.24-28. DOI:10.1258/mi.2011.011003
38. Stefanska A., Bergmann K., Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv. Clin. Chem*. 2015. 72:1-75. DOI:10.1016/bs.acc.2015.07.001
39. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D.. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J. Am. Heart. Assoc*. 2016 Aug 3. 5(8). DOI:10.1161/JAHA.116.003609
40. Arrioriaga Rodríguez M., Blasco G., Coll C., et al. Glycated Hemoglobin, but not Insulin Sensitivity, is Associated with Memory in Subjects with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019. 27(6). p.932-942. DOI:10.1002/oby.22457

41. Livingstone C., Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin. Sci. (Lond)*. 2002. 102(2). p.151-166. DOI:10.1042/cs1020151
42. Kim J.E., Choi J., Park J., Lee J.K., Shin A., Park S.M., Kang D., Choi J.Y.. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*. 2019. 121. p.76-82. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.12.012
43. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009. 119(3). p.480-486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259. Erratum in: *Circulation*. 2009. 119(3).
44. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002. 360(9349). p.1903-1913. DOI:10.1016/s0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet*. 2003. 361(9362):1060
45. Zanchetti A., Facchetti R., Cesana G.C., Modena M.G., Pirrelli A., Sega R.; SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005. 23(12). p.2269-76. DOI:10.1097/01.hjh.0000194118.35098.43
46. Casiglia E., Tikhonoff V., Caffi S., et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J. Hypertens*. 2008. 26(10). p.1983-1992. DOI:10.1097/HJH.0b013e32830bfd9
47. Xing D., Nozell S., Chen Y.F., Hage F., Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009. 29(3). p.289-95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.182279
48. Karlamangla A.S., Burnett-Bowie S.M., Crandall C.J. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2018. 45(4). p.695-708. DOI:10.1016/j.ogc.2018.07.012
49. Zhou J., Zhang Q., Yuan X., et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. *Bone*. 2013. 57(1). p.30-35. DOI:10.1016/j.bone.2013.07.013
50. Biver E., Salliot C., Combescure C., Gossec L., Hardouin P., Legroux-Gerot I., Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. 96(9). p.2703-2713. DOI: 10.1210/jc.2011-0047
51. Greendale G.A., Sowers M., Han W., et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J. Bone Miner. Res*. 2012. 27(1). p.111-118. DOI:10.1002/jbmr.534
52. Uygur M.M., Yoldemir T., Yavuz D.G. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric*. 2018. 21(6). p.542-548. DOI:10.1080/13697137.2018.1514004
53. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I.. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011. 21(1). p.5-11. DOI: 10.1089/thy.2010.0092
54. Teixeira P.F.D.S., Dos Santos P.B., Pazos-Moura C.C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2020. DOI: 10.1177/2042018820917869
55. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev*. 2019. 40(3). p.789-824. DOI:10.1210/er.2018-00163
56. Duntas L.H. and Brenta G. A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9: 511. DOI:10.3389/fendo.2018.00511
57. Lobo R.A. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause*. 2007. 14(3 Pt 2). p.562-566. DOI:10.1097/gme.0b013e318038d333
58. Das N., Kay V.J., Mahmood T.A. Current knowledge of risks and benefits of prophylactic oophorectomy at hysterectomy for benign disease in United Kingdom and Republic of Ireland. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2003. 109(1). p.76-79. DOI:10.1016/s0301-2115(02)00486-4
59. Farahmand M., Ramezani Tehrani F., Bahri Khomami M., Noroozadeh M., Azizi F. Surgical menopause versus natural menopause and cardio-metabolic disturbances: A 12-year population-based cohort study. *J. Endocrinol. Invest*. 2015. 38(7). p.761-767. DOI:10.1007/s40618-015-0253-3
60. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016. 19(2). p.109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
61. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab*. 2006. 8(5). p.538-554. DOI:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
62. Mirkin S., Amadio J.M., Bernick B.A., Pickar J.H., Archer D.F. 17 -Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: REPLENISH phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas*. 2015. 81(1). p.28-35. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.266
63. Pinkerton J.V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N. Engl. J. Med*. 2020. 382(5). p.446-455. DOI:10.1056/NEJMc1714787
64. Cervera-Juanes R., Darakjian P., Ball M., Kohama S.G., Urbanski H.F. Effects of estradiol supplementation on the brain transcriptome of old rhesus macaques maintained on an obesogenic diet. *Geroscience*. 2021. DOI:10.1007/s11357-021-00453-8