

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Menopausia precoz como factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el hospital Belén de Trujillo

Área de investigación:
Ginecología

Autor:
Márquez Yacolca, Angel Edson

Jurado evaluador:

Presidente: Félix Oswaldo Mesta Corcuera

Secretario: Héctor Uladismiro Rodríguez Barboza

Vocal: Orlando Rodolfo Salazar Cruzado

Asesor:

Lozada Caceda, Jorge Antonio
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X>

TRUJILLO – PERÚ
2023

2023 Fecha de sustentación: 13/10/2023

MENOPAUSIA PRECOZ COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	10%
2	1library.co Fuente de Internet	1%
3	pt.slideshare.net Fuente de Internet	1%
4	moam.info Fuente de Internet	1%
5	dokumen.pub Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Jorge Antonio Lozada Cacerde
Ginecología y Obstetricia
C.M.P. 34747 R.N.E. 16356

Declaración de originalidad

Yo, **Jorge Antonio Lozada Caceda**, docente del programa de estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada “**menopausia precoz como factor de riesgo para diabetes Mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el hospital Belén de Trujillo**”, autor **Angel Edson Marquez Yacolca**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud al 14%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 23/10/23.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, no se advierte indicios de plagio
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias, cumplen con las normas establecidas por la universidad

Trujillo 23/10/2023

ASESOR

Dr. Lozada Caceda, Jorge Antonio

DNI:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X> FIRMA:

FIRMA:

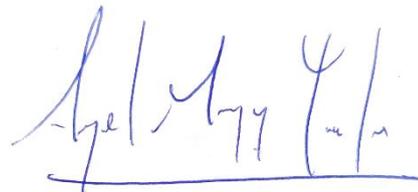
AUTOR

Márquez Yacolca, Angel Edson

DNI: 43299458



Jorge Antonio Lozada Caceda
Ginecología y Obstetricia
C.M.P. 34747 R.N.E. 16356



DEDICATORIA

A mis padres, porque gracias a ellos aprendí que este mundo es mejor cuando actúas con empatía y desprendimiento por el prójimo; a mi hermana, por su cariño y palabras de aliento constante; mi familia es el faro que guía el camino para convertirme en una mejor persona.

AGRADECIMIENTO

Mi especial consideración para el Dr. Jorge Lozada Cáceres por sus sabios consejos y a mi querida Alma Mater por cobijarme y dejar una huella imborrable en mi corazón. Sus valiosos aportes me motivaron a convertir este proyecto en una realidad.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to determine if early menopause is a risk factor for diabetes mellitus in postmenopausal women.

Materials and Methods: A retrospective case-control study was carried out, 144 medical records were analyzed that met the selective criteria, which were distributed into two groups based on the presence of diabetes mellitus, the cases (72 postmenopausal women with diabetes mellitus).and controls (72 postmenopausal women without diabetes mellitus).

Results: 11.1% of postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus developed early menopause and 45.8% of the control group (without DM2). Multivariate analysis, in which the logistic regression technique was applied in a more integrated context; The results evidenced in the bivariate analysis are corroborated by recognizing early menopause as a protective factor (OR: 0.115 95% CI: 0.032 - 0.415; P <0.001). While age and arterial hypertension did not persist as risk factors, in such a way that they did not turn out to be significant (p= 0.355 and p=0.997 respectively), and produce a non-significant change in the measure of association

Conclusions: Early menopause is not a risk factor for Type 2 Diabetes Mellitus.

Keywords: Early menopause, Diabetes Mellitus, Risk factor

PRESENTACION

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “MENOPAUSIA PRECOZ COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS EN MUJERES POSTEMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO”, un estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles, que tiene el objetivo de establecer si la menopausia precoz es un factor predictor de diabetes mellitus en mujeres atendidas en el hospital Belén de Trujillo. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable para valorar un diagnóstico precoz y un adecuado manejo integral en esta etapa de la vida la mujer que ayude a mejorar su calidad de vida.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
PRESENTACION.....	8
I. INTRODUCCION	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	10
III. HIPOTESIS	10
IV. OBJETIVOS.....	10
4.1 OBJETIVO GENERAL	10
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
V. MATERIAL Y METODOS	13
5.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
5.2 POBLACION Y MUESTRA.....	14
5.3. CRITERIOS DE SELECCION	14
5.4 MUESTRA	14
5.5 VARIABLES	15
5.6 DEFINICIONES OPERACIONALES	15
5.7 PROCEDIMIENTO.....	16
5.8 PLAN DE ANALISIS DE DATOS	17
VI. RESULTADOS	19
VII. DISCUSION	26
VIII. CONCLUSIONES	32
IX. RECOMENDACIONES.....	33
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
XI. ANEXOS	40

RESUMEN

Objetivo: Determinar la menopausia precoz como factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas.

Materiales y Métodos: Se procedió a efectuar el presente estudio del tipo casos-contrroles retrospectivo, fueron analizadas 144 historias clínicas, las cuales cumplían con los criterios selectivos; fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia de diabetes mellitus, los casos (72 mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus) y controles (72 mujeres postmenopáusicas sin diabetes Mellitus).

Resultados: de las pacientes postmenopáusicas en las que se encontró diabetes mellitus tipo 2, solo el 11,1% presentaron menopausia precoz y del grupo control (sin DM2) el 45,8% presentaron menopausia precoz. El análisis multivariado, en el cual se aplicó la técnica de regresión logística en un contexto más integrado; fueron corroborados los hallazgos y evidenciados bajo un análisis bivariado donde se reconoce como factor protector a la menopausia precoz (OR: 0,115 IC 95%: 0,032 – 0,415; P <0,001). Mientras que la hipertensión arterial y la edad no persistieron como factor de riesgo, en tal sentido que no resultaron ser significativas (p= 0,355 y p=0,997 respectivamente), y producen un cambio que no son significativos en la medida de asociación.

Conclusiones: La Menopausia precoz no es un factor de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2.

Palabras Clave: Menopausia precoz, Diabetes Mellitus, Factor de riesgo

I. INTRODUCCIÓN

La menopausia es un evento de suma importancia para la mujer pues nos muestra el fin de la etapa reproductiva. El promedio etario para el desarrollo de la menopausia natural oscila entre 51 años, variando en diferentes poblaciones (1). A lo largo de las últimas décadas, la llegada de la menopausia cobra relevancia debido a que se ha identificado su asociación con algunos desenlaces adversos con importantes implicaciones para la salud .(2)

Cuando la mujer experimenta amenorrea antes de los 40 años es plausible considerar el diagnóstico de insuficiencia ovárica; la menopausia precoz corresponde a aquella que ocurre entre las edades de 40 a 45 años.(3) Se ha informado que la insuficiencia ovárica primaria está presente en cerca del 1% de la población femenina menor a 40 años y la menopausia precoz afecta al 5% de las damas con edades que oscilan desde 40 a 45; en términos étnicos, un 1% presente entre la población caucásica, 1.4% de afroamericanos, 1.4% de hispanos, 0.5% de los chinos, y 0.1% de las japoneses(4).

Ahora hay considerable evidencia profesional que indica que la menopausia temprana o tardía está vinculada a una variedad de enfermedades crónicas.(5) Existen reportes que vinculan a la menopausia temprana con mayor riesgo cardiovascular y pérdida de minerales como el calcio en los huesos y a la menopausia tardía se la ha relacionado con patología maligna ginecológica, específicamente con cáncer de mama, endometrio y ovario.(6)

Identificar los factores asociados de la edad menopáusica, especialmente aquellos que son modificables, puede ser importante para la prevención de estas enfermedades crónicas entre las mujeres posmenopáusicas. (7) La edad en la menopausia natural, como rasgo complejo, se reconoce cada vez más como impulsada por una combinación de contribuciones genéticas y ambientales. Existe un componente de la variación de la edad

menopáusica relacionado con factores medioambientales.(8,9) De acuerdo con los factores ambientales estudiados anteriormente, se ha demostrado de manera más consistente que fumar estar relacionado con la edad en la menopausia natural; pero existen otros factores potenciales como el nivel socioeconómico, la dieta, el estilo de vida, la historia reproductiva, durante la menopausia natural que es menos estudiado.(10)

Las mujeres con una menopausia a temprana edad, experimentan una reducción a la exposición de estrógenos en sus tejidos, esto puede interpretarse como una desventaja en relación con mujeres con menopausia en edades óptimas y puede justificar parte del riesgo oncológico en estas pacientes.(11,12)

La diabetes mellitus (DM) es un considerada actualmente un problema presente en la salud pública, específicamente en países desarrollados. Afecta aproximadamente al 9.1% de la población adulta en Europa y el 13,3% en los Estados Unidos de América.(13) La prevalencia de DM en los países desarrollados está ampliamente asociada con la senectud poblacional. Entre los años 2015 y 2030, se prevé que la demografía poblacional mundial mayor a 60 aumente en un 56%, de 901 millones a 1.4 billones.(14)

La pérdida de densidad ósea y la son eventos ocurridos durante el período posmenopáusico, aunada a una disminución moderada del peso (considerando un peso corporal al inicio de 5–7%) debe ser recomendado.(15) Un gran porcentaje de damas, posterior a la menopausia y que presentan DM2 eventualmente serán accesitarias de terapia farmacológica existiendo una amplia oferta de antidiabéticos orales y en estadio s avanzados el empleo de la insulino terapia.(16)

El camino hacia la menopausia se ve asociada con un incremento de peso, incremento de grasa visceral y el deterioro de la función homeostásica de la glucosa, todos los cuales son un riesgo importante para la diabetes tipo 2. La edad de la menopausia ejerce influencia directa

en las concentraciones séricas de hormonas sexuales, las cuales interactúan con el metabolismo de lípidos y carbohidratos y por ende pueden incidir en un riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en mujeres posmenopáusicas.(17). Una posible explicación de la asociación observada entre la edad en la menopausia natural y el riesgo de diabetes podría ser la alteración del hipotálamo-hipófisis eje ovárico, lo que resulta en una mayor liberación de las gonadotropinas y la hormona foliculoestimulante por la glándula pituitaria.(18)

Sekhar T, et al evaluaron si la edad de menopausia en mujeres indias influye en la amenaza de desarrollar diabetes mellitus posterior a la menopausia; mediante un muestreo aleatorio sistemático, 300 diabéticos y 300 no diabéticos; la media fue de 44.65 años para desarrollar menopausia en pacientes diabéticas, fue inferior a la edad de menopausia en no diabéticas (48.2 años). De las 600 mujeres, 212 mujeres tuvieron una menopausia temprana (<45 años). Entre ellos, 54 eran no diabéticos y 158 eran diabéticos ($p < 0.05$). (19)

Brand J, et al examinaron las asociaciones de la edad menopáusica y vida reproductiva (edad menopáusica menos la edad menarqueal) con el riesgo de diabetes; por medio de un estudio prospectivo de cohorte de casos anidado en 3.691 pacientes con diabetes tipo 2 posmenopáusica y 4.408 miembros de la subcohorte se incluyeron en el análisis, con un promedio de seguimiento en 11 años; razones de riesgo (HR) diabetes tipo 2 fueron 1.32 (IC 95% 1.04–1.69), 1.09 (0.90–1.31), 0.97 (0.86–1.10) y 0.85 (0.70–1.03) para mujeres con menopausia en edades <40, 40-44, 45-49 y ≥ 55 años, respectivamente, en relación con las personas con menopausia a las edades de 50-54 años ($p < 0.05$). (20)

Muka T, et al examinaron una asociación entre edad de aparición de menopausia natural y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, y evaluaron si esta asociación es independiente de los mediadores potenciales; 3639 mujeres posmenopáusicas en un estudio prospectivo; durante un promedio de 9.2 años de seguimiento, se identificaron a 348 individuos

con diabetes tipo 2 incidente. Luego de un ajuste en los factores que podrían causar confusión, los OR para la diabetes tipo 2 fueron 3.7 (IC 95% 1.8, 7.5), 1.60 (IC 95% 1.0, 2.8) y 2.4 (IC 95% 1.3, 4.3) para mujeres con menopausia prematura, normal y temprana, respectivamente, en relación con las personas con menopausia tardía (tendencia $p < 0.001$). El riesgo de presentar diabetes tipo 2 por cada año de edad en la menopausia fue de 0,96 (IC del 95%: 0,94 a 0,98) ($p < 0.05$). (18)

Brand J, et al investigaron el impacto de diabetes mellitus durante la menopausia natural (ANM), 258 898 mujeres de la Investigación de tipo prospectivo europea, sobre el nutrición y cáncer; se estimaron las asociaciones de diabetes y edad en el diagnóstico de diabetes estratificadas por centro y ajustadas según tabaquismo, factores de riesgo reproductivo; no se encontró asociación entre diabetes y ANM (razones de riesgo) (HR) = 0,94; IC 95%: 0,89 a 1,01). Sin embargo, las mujeres con diabetes antes de los 20 años tuvieron una menopausia más temprana (10–20 años: HR = 1.43; IC del 95%: 1.02–2.01, <10 años: HR = 1.59; IC del 95%: 1.03–2.43) en comparación con diabéticas, mientras que las mujeres con diabetes a los 50 años o más tuvieron una menopausia posterior (HR = 0,81; IC del 95%: 0,70–0,95). (21)

Habría que considerar la prevalencia y mayores incidencias progresivas de diabetes mellitus para pacientes postmenopáusicas, y estimando la evidencia de que la menopausia precoz tiene notable carga de morbilidad para las mujeres expuestas a este evento, consideramos necesaria la identificación en nuestra sociedad la relación antecedente de menopausia precoz - desregulación del metabolismo de los carbohidratos, en pacientes postmenopáusicas, dado que resulta relevante caracterizar todas las circunstancias clínicas relacionadas con su aparición, con la perspectiva de promover nuevas estrategias para la prevención primaria y podamos aplicar mejores programas de diagnóstico oportuno de manera oportuna especialmente en individuos con factores de riesgo asociados.

II.ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la menopausia precoz factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2016 – 2018?

III.HIPOTESIS

Hipótesis Nula (Ho): La menopausia precoz no es factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

Hipótesis alterna (Ha): La menopausia precoz es factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

IV.OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

- Determinar si la menopausia precoz es factor de riesgo para diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas atendidas en el Hospital Belén de Trujillo,

4.2 Objetivos Específicos:

- Precisar la frecuencia de menopausia precoz en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus.
- Precisar la frecuencia de menopausia precoz en mujeres postmenopáusicas sin diabetes mellitus.
- Comparar la frecuencia de menopausia precoz entre mujeres postmenopáusicas con o sin diabetes mellitus.
- Comparar las variables intervinientes entre mujeres postmenopáusicas con o sin diabetes mellitus.

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO: Casos y controles, retrospectivo, longitudinal.

G1	X1	X2
G2	X1	X2

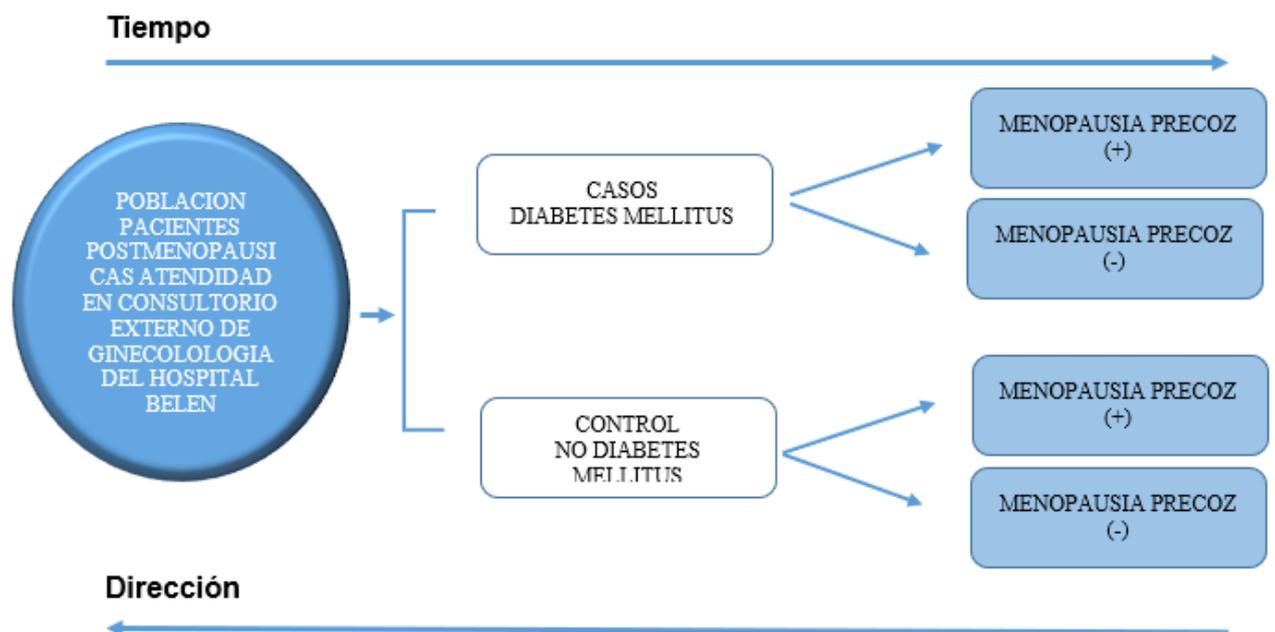
G1: Pacientes con diabetes mellitus

G2: Pacientes sin diabetes mellitus

X1: Menopausia Precoz

X2: Sin menopausia Precoz

ESQUEMA DEL DISEÑO



5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACION DE ESTUDIO: Estuvo representada por todas las pacientes postmenopáusicas atendidas en Consultorios Externos de Ginecología Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2016 – 2018.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Diabetes Mellitus en cuya Historia Clínica se detalla la condición de función ovárica clínica o laboratorial.
- Pacientes con Diabetes Mellitus en cuya Historia Clínica se detalla el antecedente de función ovárica clínica o laboratorial.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Estarán excluidas del estudio aquellas historias clínicas en las cuales no se consigne el dato de función ovárica y aquellas pacientes donde la diabetes mellitus como diagnóstico debuto antes que la menopausia.
- Estarán excluidas del estudio pacientes con síndrome de Cushing; con pancreatitis aguda o crónica; con cáncer de páncreas; con síndrome nefrótico, con feocromocitoma.

5.4 MUESTRA

El tipo de muestreo empleado es el no probabilístico, equivalente a la unidad de análisis. La unidad de análisis son todas las pacientes postmenopáusicas atendida en Consultorios Externos de Ginecología Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2016 – 2018 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para el tamaño de la muestra se obtuvo según el diseño en comparación de dos proporciones 1:1, obteniendo un valor de 72 sujetos en el grupo casos y 72 sujetos en el grupo control.

5.5 VARIABLES

Nombre	Efecto	Tipo	Registro
Menopausia precoz	Independiente	Nominal	Nivel de glicemia ≥ 200 mg/dl
Diabetes mellitus	Dependiente	Nominal	Cese del periodo menstrual <40 años
Edad	Interviniente	Discreta	Fecha de nacimiento en años
Procedencia	Interviniente	Nominal	Urbano/rural
IMC *	Interviniente	Discreta	Peso/talla kg/m ²
Hipertensión arterial	Interviniente	Nominal	Presión arterial 140-159 / 90-99 mmHg. *
Multiparidad	Interviniente	Nominal	Mas de 2 partos
Macrosomía fetal	Interviniente	Nominal	Peso al nacer >4000gr
Hipercolesterolemia	Interviniente	Nominal	Nivel de colesterol >240 mg/dL*
Antecedente familiar de diabetes	Interviniente	Nominal	SI/NO

*IMC: Índice de masa corporal. *mmHg: milímetros de mercurio *mg/dl: miligramos por decilitro

5.6 Definiciones operacionales:

- **Menopausia precoz:** Corresponde al cese del proceso fisiológico de la menstruación que se produce antes de los 40 años de edad y que se documentará por revisión del expediente clínico de la paciente (20).
- **Diabetes mellitus:** Se considero el diagnóstico de DM si presentaba uno de los siguientes criterios
 1. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso).
 2. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/ dl.
 - 3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dl²¹.
- **Edad:** Años de la mujer al momento de ultima atención hospitalaria.
- **Procedencia:** Ámbito geográfico en donde se localiza la residencia de la paciente.
- **Índice de masa corporal:** Medida de somatometria que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros.
- **Hipertensión arterial:** Valores de presión arterial sistólica y/o diastólica mayores a valores de 140-159 / 90-99 mmHg.
- **Multiparidad:** Corresponde a un número de partos mayor 2 partos
- **Antecedente macrosomía:** Corresponde al parto de un niño con un peso mayor a 4000 gramos.
- **Hipercolesterolemia:** Corresponde a valores de colesterol total sérico mayores a 200 mg/dl.
- **Antecedente familiar de diabetes mellitus:** Corresponde al diagnóstico de diabetes mellitus en algún familiar de primer grado de consanguinidad de la paciente.

5.7 PROCEDIMIENTO

Se presento la solicitud respectiva a la Dirección de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego para la inscripción del proyecto de investigación. Tras la aprobación del proyecto de investigación se envió una solicitud al comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego .Posteriormente se solicitó la autorización al Director del Hospital Belén de Trujillo y se realizaron las coordinaciones con el Departamento de Investigación, para la ejecución del proyecto, pidiendo que se otorgue la accesibilidad a las historias clínicas correspondientes a las pacientes postmenopáusicas atendidas en Consultorios Externos de Ginecología Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2016 – 2018 teniendo en cuenta los criterios selectivos

Se identificaron en la oficina de estadística el número de pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2 durante el periodo de estudio establecido por medio de la codificación del CIE 10. Tras identificar los grupos de estudio se procedió a seleccionar los individuos que formaran parte de la muestra por medio de muestreo aleatorio simple. Una vez identificados los números de historias clínicas de los pacientes que formaron parte del estudio, se accedió a los expedientes clínicos con la finalidad de identificar las variables de interés para el estudio, las cuales serán registradas en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1). Los datos fueron ingresados en una base de Excel y se utilizó el programa SPSS versión 26, para los análisis estadísticos respectivos.

5.8 PLAN DE ANALISIS DE DATOS:

ANALISIS DE DATOS

Los datos fueron procesados con el programa de análisis IBM SPSS STATICS 27.

ESTADISTICA ANALISTICA

Para el estudio de las variables de interés Se hizo uso de la prueba estadístico chi cuadrado; para verificar la significancia estadística de las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de

equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Se obtuvo el OR con su intervalo de confianza al 95%. para menopausia precoz en cuanto a su asociación con la presencia de diabetes mellitus. Posteriormente se realizó el análisis multivariado con regresión logística para variables intervinientes.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación médica se llevó a cabo para evaluar nuevos tratamientos o para contribuir al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas. Para la protección de los participantes de la investigación y sacar conclusiones confiables, es de suma importancia que la investigación se lleve a cabo manteniendo altos estándares éticos y clínicos. Con el fin de mantener un alto nivel de investigación médica, la Asociación Médica Mundial (WMA) desarrolló la Declaración de Helsinki en Finlandia, como un conjunto de principios éticos para la comunidad médica en relación con la investigación en humanos, que es destinado a la protección de sujetos humanos. Esto es ampliamente considerado como el documento de piedra angular del ser humano para ética de la investigación. La Asociación Médica Mundial (WMA) se estableció el 17 de septiembre de 1947 en París, Francia, que tenía como objetivo servir a la humanidad. Los WMA representan a todos los médicos, independientemente de su especialidad, ubicación o configuración de la práctica. Para coordinar y desarrollar políticas sobre la ética médica, la unidad fue establecida en 2003, que se enlaza con otras unidades internacionales a través de conferencias y sitios web y desarrolla un robusto documento de ética; en este sentido se tomara en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) (23) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).(24).

VI. RESULTADOS

El presente estudio incluye la información de pacientes postmenopáusicas que fueron atendidas en el periodo comprendido 2016-2018, Hospital Belén de Trujillo. Se revisaron 144 historiales médicos que cumplieron nuestros criterios inclusión, fueron divididos en grupos en función a la presencia y ausencia de diabetes mellitus, los casos (72 mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus) y controles (72 mujeres postmenopáusicas sin diabetes Mellitus).

La tabla N°1 muestra el análisis bivariado de características generales y clínicas. Encontramos la asociación entre edad y diabetes mellitus tipo 2 ($p < 0,001$). La media de edad fue 53 años para el grupo casos [RIC 48 - 59] y de 48 años para grupo controles [RIC 46-52]. La procedencia rural fue mayor en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en contraste al grupo control (41,67% vs 27,78%), pero no presentó asociación significativa ($p=0.080$). En tanto que la variable IMC categorizado tampoco guarda asociación significativa ($p=0.338$).

En la tabla N°2 se observan las variables IMC categorizado, antecedente de macrosomía, multiparidad, hipercolesterolemia y antecedente familiar de DM2, no presentaron asociación estadísticamente significativa con la DM2 ($p > 0,005$), Por otra parte, podemos mencionar la variable hipertensión arterial, obtuvo mayor proporción en su totalidad en las pacientes con DM2 (48,01 vs 0 %), presentando significancia estadística ($p=0.001$).

La tabla N°3, nos muestra un análisis bivariado que precisa el grado de asociación entre menopausia precoz respecto al desenlace de diabetes mellitus tipo 2, donde se expone un OR de 0,15; es decir que la paciente con menopausia precoz tiene 85% menos posibilidad de tener DM2. Además, se evidencia que el IC del 95% del OR, En su límite inferior es menor a 1 y superior menor a 1, esto indica la menopausia precoz tiene efecto protector sobre el desarrollo de DM2. Finalmente, la prueba Chi Cuadrado Pearson corrobora las razones suficientes al nivel de 5% ($p <$

0,05) como para considerar significancia estadística. Por lo tanto, de acuerdo a estos 3 resultados, podríamos enunciar a la menopausia precoz como factor protector para diabetes mellitus tipo 2 (OR= 10,15; IC95% 0,06– 0,35; $p < 0,001$). En cuanto a la distribución porcentual de mujeres postmenopáusicas que presentaron diabetes mellitus tipo 2, un 11,1% presentaron menopausia precoz y del grupo control (sin DM2) el 45,8% presentaron menopausia precoz (Grafico 1).

La tabla N°4 apreciamos un análisis multivariado, se aplicó la técnica de regresión logística en un contexto más integrado; de tal forma que se corroboran nuestros hallazgos evidenciados en el análisis bivariado, reconociendo como factor protector la menopausia precoz (OR: 0,115 IC 95% : 0,032 – 0,415 ; $P < 0,001$). Mientras tanto la hipertensión arterial y edad no persistieron como factor de riesgo, de tal forma que no resultaron ser significativas ($p = 0,355$ y $p = 0,997$ respectivamente) , y producen un cambio que no es significativo durante la medida de asociación.

Tabla N°1: Distribución de pacientes de los grupos casos y controles sin, de acuerdo a las variables intervinientes incluidas en nuestro estudio en el Hospital Belén de Trujillo 2016 - 2018

Variables	Diabetes Mellitus		Valor p
	Si (n = 72)	No (n = 72)	
Edad (años)	53 (48-59)	48 (46-52)	0,001
Procedencia			0,080
Urbano	42 (58,33%)	52 (72,22%)	
Rural	30 (41,67%)	20 (27,78%)	
IMC	28,67 ± 5,70	27,72 ± 2,62	0,200
IMC categorizado			0,388
Normal	14 (19,44%)	10 (13,89%)	
Sobrepeso	40 (55,56%)	48 (66,67%)	
Obesidad	18 (25%)	14 (19,44%)	

t student; X² IMC= Índice de Masa Corporal

Fuente: Registro de Historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018

Tabla N° 2: Distribución de pacientes de los grupos casos y controles, de acuerdo a las variables intervinientes incluidas en nuestro estudio Hospital Belén de Trujillo. Periodo 2016 – 2018.

Características clínicas	Diabetes Mellitus		Valor p
	Si (n = 72)	No (n = 72)	
Multiparidad			0,505
Si	39 (54,17%)	35 (48,61%)	
No	33 (45,83%)	37 (51,39%)	
Antecedentes de macrosomía			0,731
Si	5 (6,94%)	4 (5,56%)	
No	67 (93,06%)	68 (94,44%)	
HTA			0,001
Si	35 (48,61%)	0 (0%)	
No	37 (51,39%)	72 (100%)	
Hipercolesterolemia			0,133
Si	43 (59,72%)	34 (47,22%)	
No	29 (40,28%)	38 (52,78%)	
Antecedentes familiares DM			0,271
Si	15 (20,83%)	10 (13,89%)	
No	57 (79,17%)	62 (86,11%)	

X²

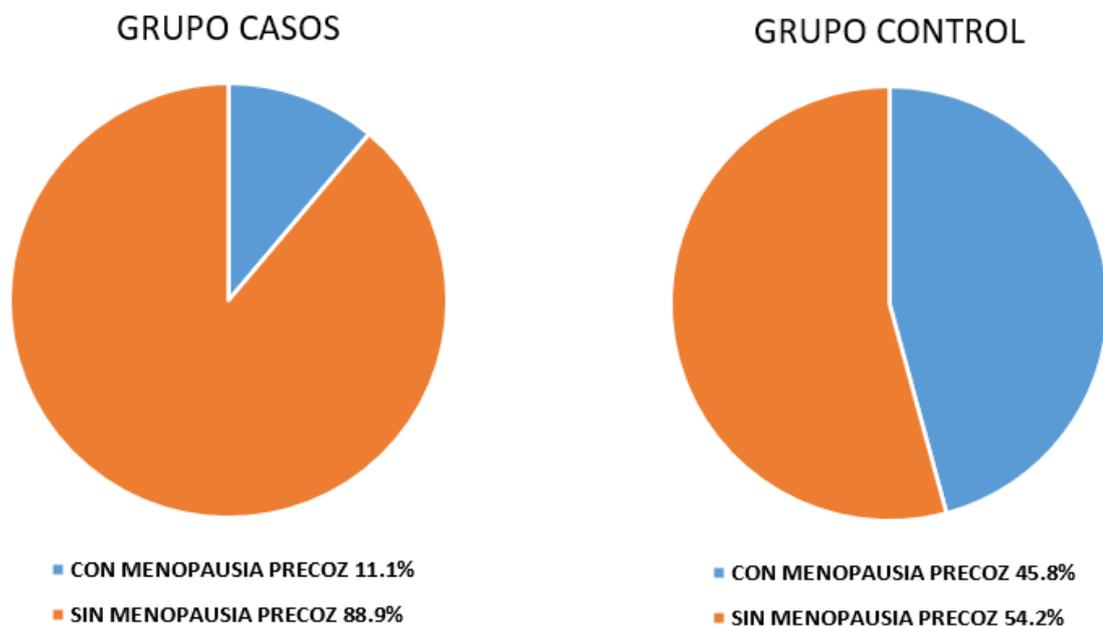
Fuente: Registro de Historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018

Tabla N° 2: Distribución de pacientes de los grupos casos y controles, de acuerdo a las variables intervinientes incluidas en nuestro estudio Hospital Belén de Trujillo. Periodo 2016 – 2018.

Menopausia Precoz	Diabetes Mellitus		OR IC 95%	Valor p
	Si (n=72)	No (n=72)		
Si	8 (11,11%)	33 (45,83%)	0,15 [0,06 – 0,35]	< 0.001
No	64 (88,89%)	39 (54,17%)		

Fuente: Registro de Historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018

GRAFICO N° 01: Distribución porcentual de pacientes del grupo casos (con DM2) y grupo control (sin DM2) respecto al factor de riesgo Menopausia precoz, en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018



Fuente: Registro de Historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018

TABLA N° 4: Análisis multivariado de los factores de riesgo entre menopausia precoz y diabetes mellitus en mujeres postmenopáusicas Hospital Belén de Trujillo 2016 - 2018

	B	Wald	Valor p	ORa IC 95%
Menopausia Precoz	-2.163	10,924	0,001	0,115 [0,032-0,415]
Edad	0,038	0,856	0,355	1,038 [0,950-1,124]
Hipertensión Arterial	21,877	0,000	0,997	3171172894.8 [0,000-]
Constante	-2,026			

Regresión logística múltiple. Fuente: Registro de Historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2016-2018

VII. DISCUSION

Diabetes Mellitus tipo 2 representa un desafío para las políticas salud global, convertido en una enfermedad de tipo crónica prevalente, afectando mujeres de mediana edad y mayores, informes recientes han demostrado que la prevalencia de diabetes estandarizada por edad entre mujeres adultas ha aumentado en los últimos 30 años del 5,0 % al 7,9 %. Asimismo es una enfermedad que se asocia con discapacidad, complicaciones microvasculares, enfermedades ateroscleróticas y muerte prematura; se hace imprescindible investigar el diagnóstico precoz y tratamiento de la diabetes (25–27).

Estudios previos han analizado el efecto del estado de la menopausia sobre la Diabetes Mellitus tipo 2, puesto que , establece un periodo fisiológico importante para toda mujer, que indica la función y el envejecimiento de los ovarios y por lo tanto tiene una trascendencia crucial en la salud de la mujer (28,29).

Por otra parte, en investigaciones disponibles sigue causando controversia si el estado menopáusico precoz o tardío se asocia con la DM2 , dado que, presentan resultados contradictorios y no proporcionaron hallazgos homogéneos (25,29–34)

En el presente estudio, nuestro hallazgo de una menor proporción de menopausia precoz en mujeres con DM2 (11,1 %) presenta un resultado similar al compararlo con el estudio de Zang et al, (14.1 %). (29) Mientras que, en la investigación por Yu et al , realizada en China recientemente, reporto que el 17.1 % tenía menopausia precoz y el 35,3 % de mujeres con DM2 inicio la menopausia a una edad mayor a 45 años

(en una cohorte de 20,128 participantes), evidenciando que las mujeres posmenopáusicas en el grupo establecido tenían un perfil metabólico desfavorable, un IMC más alto, hipertensión e hiperlipidemia.(35) Estos resultados se explicarían de acuerdo al estudio realizado por Ahmed et al, en relación con la expresión de receptores de estrógenos en tejido adiposo de mujeres pre y posmenopáusicas y los efectos del estradiol sobre la captación de glucosa de los adipocitos, donde evidencio que los estrógenos inhibían captar glucosa tanto basal como activada por la

insulina, mediante la a activación del gen *ESR2* que disminuye los GLUT4 (36).

Asimismo, nuestro estudio reveló en el análisis bivariado y multivariado que menopausia precoz no es considerado factor de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 ($p > 0.05$). Estos resultados obtenidos indican a esta condición como factor protector para desarrollar DM2 (OR: 0,15; IC 95%: 0,006 – 0,35; $P < 0,001$). De igual modo, estudio transversal de Zhao et al, efectuado la república China, incluyó a 4279 mujeres posmenopáusicas, y de manera similar a nuestros resultados no encontró asociación entre la Menopausia Precoz y DM2. Por el contrario, informó un resultado vinculado con una edad tardía de la menopausia (>54 años) que se relacionó con más probabilidades de tener DM2 (OR: 1,401; IC 95 %: 1,010 – 1,945; $P = 0,044$) (35), lo cual coincide con Lee, en su estudio de tipo cohorte prospectivo, utilizaron diferente diseño investigación al nuestro y con una con una gran población ,que incluyó a 22.426 damas entre los 40 - 59 años de edad, donde la menopausia precoz no mostro ninguna asociación independiente con el riesgo de DM (OR: 0,72 ; IC 95 %: 0,31 – 1,65; $P = 0.358$) (35)y el estudio realizado por Bustami et al que incluyeron a 409 mujeres, con edades entre el rango 20-75 años, en las cuales se analizaron su asociación con enfermedades cardiovasculares, incluida DM2 y su combinación con relación a la menopausia media (45-52 años) o tardía (>52 años) resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) . Por otra parte, el fumar fue el principal factor de riesgo de edad prematura-menopáusica temprana entre las mujeres (OR: 2,46; IC95 %: 1,08-5,59, $p < 0,05$). (37) En otro estudio desarrollado por Mesch et al, rechazaron un mayor riesgo de DM2 con la menopausia precoz (38). Asimismo, Wang et al, en el 2018, encontraron asociación significativa de la menopausia más tardía y la diabetes, en comparación con aquellas con menopausia menor de 45 años (OR: 0,96 IC 95%: 0,79–1,17), damas con menopausia con edad más avanzada (≥ 53 años) tenían 1,21 veces (OR: 1,21 IC 95%:1,02–1,43) más probabilidades de tener diabetes. (1) Cabe mencionar que la población de este estudio (17,076 mujeres posmenopáusicas), incluyó datos relevantes sobre factores sociodemográficos (nivel de educación, ingresos económicos, estado civil), hábitos nocivos (tabaco, bebidas alcohólicas,

sedentarismo), historial reproductivo en la mujer (consumo de anticonceptivos) e historial médico, variables que fueron excluidas del nuestro. Como es evidente, la presentación en la edad de la menopausia está determinada por componentes metabólicos, medio ambiente y genéticos. (39) Aunque, los mecanismos que explican la asociación entre la menopausia tardía y aumento de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 entre las mujeres posmenopáusicas no están definidos, en diversas investigaciones recientes plantearon la posibilidad de que los factores metabólicos como los cambios en las hormonas y la composición corporal, desempeñen un rol importante, puesto que, se ha demostrado que niveles de estrógeno endógeno elevado se relacionaron con un riesgo aumentado de alteración de glucosa en ayunas y diabetes en pacientes posmenopáusicas (40). De igual forma, según la evidencia reportada en algunos estudios, los cambios en la distribución de grasa corporal alrededor de menopausia podrían influir para el riesgo de diabetes al ejercer un efecto sobre la insulina al disminuir la sensibilidad y la tolerancia a la glucosa en los tejidos. (39–43). Sin embargo, los mecanismos celulares no se comprenden bien.

En cuanto a la influencia del factor genético en la menopausia precoz como factor protector de DM2, el estudio reciente llevado a cabo por Ahmed, evidenciaron que la 17β -estradiol (E2) tiene efectos divergentes sobre la interacción y capacidad de captación de glucosa de los adipocitos en mujeres pre y posmenopáusicas. Sus acciones están moduladas por receptores de estrógeno, como el ER alfa (ESR1) y ER beta (ESR2), que se encuentran codificados por los genes ESR1 y ESR2 (36). La proporción de ESR1 a ESR2 es la que determina que efecto (44). Los cambios en la captación de glucosa pueden explicarse en parte por una proporción más baja de ESR1:ESR2 en mujeres posmenopáusicas tardías. Algunas investigaciones han demostrado que ESR1 protege contra desarrollo de obesidad y las comorbilidades relacionadas. (45) En mujeres posmenopáusicas tardías, el E2 redujo la captación de glucosa y la proteína GLUT4 y aumentó la expresión de ESR2 y los polimorfismos de ESR2 se

asociaron con niveles de colesterol total - triglicéridos con el porcentaje grasa corporal. (36)

Se requiere más investigaciones para descifrar y comprender los mecanismos relacionados por los cuales la menopausia precoz en comparación con la tardía podría ejercer un efecto protector o afectar el riesgo de diabetes en mujeres posmenopáusicas.

En contraste, con otros estudios diversos investigadores han identificado menopausia precoz hacia un potencial desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, es así que, Shen (46), Brand (20), Wang (1), Mishra, (47) Anagnostis et al (33) hallaron una asociación edad de la menopausia - DM2, mostrando que menopausia precoz se asocia con un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Esto se puede deber a que la metodología, diseño del estudio, variables de confusión examinas (menarquia tardía) y criterios de selección empleados (tipo de menopausia quirúrgica o natural). En el estudio de Anagnostis, metaanálisis y revisión sistemática se incluyeron 84 estudios (12 estudios, cuatro cohortes prospectivas), y un total de 91 762 mujeres posmenopáusicas, 21 664 casos con DM2, concluyó que menopausia prematura (ya sea <45 o <40 años), aumenta riesgo DM2 (OR: 1,50; IC 95 %: 1,03–2,19; P < 0,003) en comparación con las de edad menopáusica mayor de 45 años (p < 0,002 OR: 1,15, IC 95 %: 1,04 –1,26). (33) Este resultado difirió del nuestro, puesto que representa un estudio de metanálisis con una población muy superior a la nuestra.

Los mecanismos determinantes y exactos que son implícitos entre asociación de menopausia prematura y el riesgo de desarrollar DM2 no pueden aclararse por completo. Un de los mecanismos estudiados es la exposición más corta a los estrógenos endógenos, teniendo en cuenta el papel protector de los estrógenos sobre el trabajo de células β pancreáticas y resistencia insulínica. El estradiol, mediante la unión a su receptor alfa ($ER\alpha$) en las células β y mediante la fosforilación concomitante de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2), regula la biosíntesis y producción insulínica y modula supervivencia de células β . Además, los cambios relacionados con la testosterona, así como las de globulina

transportadora hormonas sexuales (SHBG), también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la DM2. Por otro lado, la SHBG parece tener un efecto protector contra la DM2, ya que sus las concentraciones superiores a 60 nmol/L confieren riesgo menor de DM2 (RR: 0,20, IC 95 %: 0,12–0,30) (33,48–50)

Con respecto a las variables multiparidad, edad, antecedentes de macrosomía, hipertensión arterial, procedencia, hipercolesterolemia, antecedentes en la familia para DM2 y macrosomía, no presentaron asociación significativa con riesgo de DM2 ($p > 0.05$). Estos resultados concuerdan con un estudio de tipo transversal donde participaron 408 damas, encontraron que dentro de las mujeres menopáusicas (242), la proporción de mujeres que tuvieron menopausia temprana fue de 13,6% y 21,1% con menopausia tardía (mayor de 52 años). Por otro lado, las mujeres con síntomas ocasionales de artritis y enfermedades como hipertensión, diabetes, dislipidemia y su combinación se asociaron con menopausia media (45-52 años) o tardía (mayor de 52 años). (35)

Además, nuestros resultados se pueden comparar con los encontrados por Yuan et al, evidenciado similar tendencia, la asociación de diabetes agrupados por edad en la menopausia (<44 y >52 años) obtuvo un OR: 1,38 (IC95%: 1,04-1,82), OR: 1,11 (IC 95%: 0,89- 1.39) para cada grupo respectivamente. No se observa una interacción significativa entre edad de presentación menarqueal - menopausia con el IMC, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia en las probabilidades de diabetes.(51)

En contradicción con otro estudio efectuado por Yu et al, en relación con nuestras variables que no presentaron significancia estadística, encontraron que las mujeres posmenopáusicas con un perfil metabólico desfavorable, que incluye mayor índice de masa corporal, hipertensión e hiperlipidemia, se asoció a un mayor riesgo de DM2 independientemente de los factores de confusión. (34) De igual forma Lee et al mostraron una asociación significativa con el hipercolesterolemia (OR: 2,72 IC: 95% 1,93-3,82).(35)

Esto nos llevó a especular que la edad menopáusica ni el estado metabólico correspondiente con el IMC y obesidad por sí solos podrían

determinar independientemente un riesgo para desarrollar DM2, y más bien podrían ser algunas acciones complejas y combinadas entre diversos factores genéticos, ambientales y metabólicos que tienen que converger para conducir al desarrollo de T2DM.

Una fortaleza de nuestra investigación está determinada por la medición de un amplio conjunto de posibles factores de confusión. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio encontramos varias limitaciones correspondientes con diseño y tipo de estudio, al ser un estudio de caso-control retrospectivo nos llevó a excluir pacientes postmenopáusicas que no contaban con datos completos y que nos pudieran llevar hacia posible sesgo de selección. Otra limitación encontrada corresponde al tamaño muestral que no fue considerable ni representativa comparándolos con los estudios previos analizados. De igual forma no pudimos excluir factores o variables de confusión, de manera que, no se recolectó información sobre la edad menarqueal, pudiendo ser un factor de confusión que podría influir en el riesgo de desarrollo de DM2. Además, no pudieron evaluarse factores relacionados a hábitos vida, factores dietéticos y reproductivos como la terapia con estrógenos, menopausia quirúrgica o el tratamiento hormonal sustitutivo. Se necesitan más estudios longitudinales para aclarar estas asociaciones, especialmente de cohorte prospectivo. Asimismo, el presente trabajo contribuirá como referencia para futuras investigaciones clínico-epidemiológicas. Por otro lado, se debe tener en cuenta que nuestros hallazgos requieren una interpretación cuidadosa cuando se aplican a diferentes poblaciones.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se determinó que la menopausia precoz no es un factor de riesgo para diabetes Mellitus tipo 2
2. En el análisis multivariado se registra la menopausia precoz como factor protector de diabetes mellitus tipo 2 (OR: 0.15) (IC 95%: 0.06 – 0.35).
3. En el análisis multivariado se registra que la menopausia precoz no tiene asociación significativa con diabetes mellitus tipo 2. ($p < 0.05$).

IX. RECOMENDACIONES

Las mujeres con menopausia precoz deben ser consideradas como un grupo clínico prioritario para la promoción de iniciativas y estrategias eficaces de envejecimiento saludable, como las intervenciones relacionadas con la de actividad física y la nutrición. Así mismo, sería de gran utilidad incentivar el desarrollo de capacitaciones y actualización sobre este tema en los profesionales salud primer nivel de atención con el objetivo de valorar un diagnóstico precoz y un adecuado manejo integral en este importante periodo para la vida de las mujeres que ayude mejorar su calidad.

Por otra parte, los mecanismos que afecta la aparición de DM2 respecto a la edad menopausia aún no es posible comprender por completo y debe explorarse más a fondo. Se recomienda que, estudios futuros puedan considerar ampliar el tamaño de la muestra, incluir variables genéticas y reproductivas, mejorar el método de recolección de información y tener un seguimiento continuo de la población femenina antes y después de la menopausia. Asimismo, sugerimos medir biomarcadores hormonales como el estradiol y FSH para predecir el progreso de la menopausia de la mujer y determinar su efecto definitivo en la asociación con la diabetes mellitus tipo 2.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang M, Hu RY, Wang H, Gong WW, Wang CM, Xie KX, et al. Age at natural menopause and risk of diabetes in adult women: Findings from the China Kadoorie Biobank study in the Zhejiang area. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):762-8.
2. Tao X, Jiang A, Yin L, Li Y, Tao F, Hu H. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. *Menopause.* 2015;22(4):469-74.
3. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod [Internet].* marzo de 2017 [citado 17 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850221/>
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22(4):403-11.
5. Szegda KL, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Boutot ME, Manson JE, Hankinson SE, et al. Adult adiposity and risk of early menopause. *Hum Reprod.*2017;32(12):2522-31.
6. Ebong IA, Watson KE, Goff DC, Bluemke DA, Srikanthan P, Horwich T, et al. Association of menopause age and N-terminal pro brain natriuretic peptide: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause.* 2015;22(5):527-33.
7. Sarri G, Davies M, Lumsden MA, Guideline Development Group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015;351:h5746.
8. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ, Cade JE. Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women's Cohort Study. *J Epidemiol Community Health.*2018;72(8):733-40.
9. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review

- and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1542-62.
10. Jung SJ, Shin A, Kang D. Menarche age, menopause age and other reproductive factors in association with post-menopausal onset depression: Results from Health Examinees Study (HEXA). *J Affect Disord.* 2015;187:127-35.
 11. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause with Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003769.
 12. Cade JE, Burley VJ, Alwan NA, Hutchinson J, Hancock N, Morris MA, et al. Cohort Profile: The UK Women's Cohort Study (UKWCS). *Int J Epidemiol.* 2017;46(2):e11.
 13. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015;314(10):1021-9.
 14. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018;117:6-10.
 15. Paschou SA, Leslie RD. Personalizing guidelines for diabetes management: twilight or dawn of the expert? *BMC Med.* 2013; 11:161.
 16. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, Thakkar B, Paschou SA, Katsiki N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism.* 2018;78:13-42.
 17. Laven JSE, Visser JA, Uitterlinden AG, Vermeij WP, Hoeyjmakers JHJ. Menopause: Genome stability as new paradigm. *Maturitas.* 2016; 92:15-23.
 18. Muka T, Nano J, Jaspers L, Meun C, Bramer WM, Hofman A, et al. Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin

- With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. *Diabetes*. 2017;66(3):577-86.
19. Sekhar TVDS, Medarametla S, Rahman A, Adapa SS. Early Menopause in Type 2 Diabetes – A Study from a South Indian Tertiary Care Centre. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10): OC08-OC10.
 20. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012-9.
 21. Brand JS, Onland-Moret NC, Eijkemans MJC, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, et al. Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1491-8.
 22. González-Garay A, Díaz-García L, Chiharu M, Anzo-Osorio A, Puente SG de la. Generalidades de los estudios de casos y controles. *Acta pediátrica de México*. 2018;39(1):72-80.
 23. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 24. Ley N° 26842 [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/256661-26842>
 25. Monterrosa-Castro Á, Portela-Buelvas K, Blümel-Méndez JE. Early and premature menopause in women with diabetes mellitus Type 2. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9(4):297-9.
 26. Asllanaj E, Bano A, Glisic M, Jaspers L, Ikram MA, Laven JSE, et al. Age at natural menopause and life expectancy with and without type 2 diabetes. *Menopause*. 2019;26(4):387-94.

27. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric*. diciembre de 2013;16(6):663-72.
28. Guo C, Li Q, Tian G, Liu Y, Sun X, Yin Z, et al. Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4):301-9.
29. Zhang L, Li Y, Dong X, Zhou W, Wang C, Mao Z, et al. Effect of the Age at Menarche and Menopause Status Interaction on Type 2 Diabetes: The Henan Rural Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz328.
30. Zhao Y, Wang S, Yang Y, Cao W, Chen K, Wang K. Mediation effect of body mass index on the association between age at menopause and type 2 diabetes mellitus in postmenopausal Chinese women. *Menopause*. 2022;29(5):590-8.
31. Shen C, Wen J, Pan X, Su J, Du W, Pan E, et al. Age at menarche and age at natural menopause as predictors of glycemic control in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2018;32(7):623-9.
32. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018;25(5):520-30.
33. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41-50.
34. Yu Y, Li J, Jiang Y, Zaid M, Zhao Q, Wang N, et al. Association between Reproductive Factors and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):1019.
35. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and

- hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(2):161-9.
36. Ahmed F, Kamble PG, Hetty S, Fanni G, Vranic M, Sarsenbayeva A, et al. Role of Estrogen and Its Receptors in Adipose Tissue Glucose Metabolism in Pre- and Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e1879-89.
37. Bustami M, Matalka KZ, Elyyan Y, Hussein N, Hussein N, Abu Safieh N, et al. Age of Natural Menopause Among Jordanian Women and Factors Related to Premature and Early Menopause. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021; 14:199-207.
38. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO, Royer M, Prada M, Sayegh F, et al. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric.* 2006;9(1):40-8.
39. Louwers YV, Visser JA. Shared Genetics Between Age at Menopause, Early Menopause, POI and Other Traits. *Front Genet.* 2021;12:676546.
40. Vryonidou A, Paschou SA, Muscogiuri G, Orio F, Goulis DG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic syndrome through the female life cycle. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):R153-163.
41. Sites CK, Calles-Escandón J, Brochu M, Butterfield M, Ashikaga T, Poehlman ET. Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2000;73(1):61-5.
42. Steiner BM, Berry DC. The Regulation of Adipose Tissue Health by Estrogens. *Frontiers in Endocrinology [Internet].* 2022 [citado 8 de junio de 2022];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2022.889923>
43. Patel P, Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2013;5(6):2019-27.

44. Barros RPA, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(5):1605-8.
45. Fatima LA, Campello RS, Santos R de S, Freitas HS, Frank AP, Machado UF, et al. Estrogen receptor 1 (ESR1) regulates VEGFA in adipose tissue. *Sci Rep*. 2017;7(1):16716.
46. Shen L, Song L, Li H, Liu B, Zheng X, Zhang L, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):345-50.
47. Mishra SR, Waller M, Chung HF, Mishra GD. Association between reproductive lifespan and risk of incident type 2 diabetes and hypertension in postmenopausal women: Findings from a 20-year prospective study. *Maturitas*. 2022; 159:52-61.
48. Paschou SA, Anagnostis P, Pavlou DI, Vryonidou A, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):556-63.
49. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):63-8.
50. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-99.
51. Yuan Y, Bu X, Xiao M, Chen L, Tang W, Yuan X, et al. Associations of age at menarche and age at menopause with diabetes among postmenopausal women in Chongqing, China. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;

XI. ANEXOS

ANEXO 1

MENOPAUSIA PRECOZ COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha.....

N.º.....

DATOS GENERALES:

Número de historia clínica: _____

• Edad	• SI	NO
• Procedencia	• SI	NO
• IMC	• SI	NO
• Hipertensión arteria	• SI	NO
• Multiparidad	• SI	NO
• Antecedente macrosomía	• SI	NO
• Hipercolesterolemia	• SI	NO
• Antecedente familiar DM2	• SI	NO

I. VARIABLE DEPENDIENTE:

Diabetes mellitus tipo 2: Si () No ()

II. VARIABLE INDEPENDIENTE

Menopausia precoz: Si () No ()