

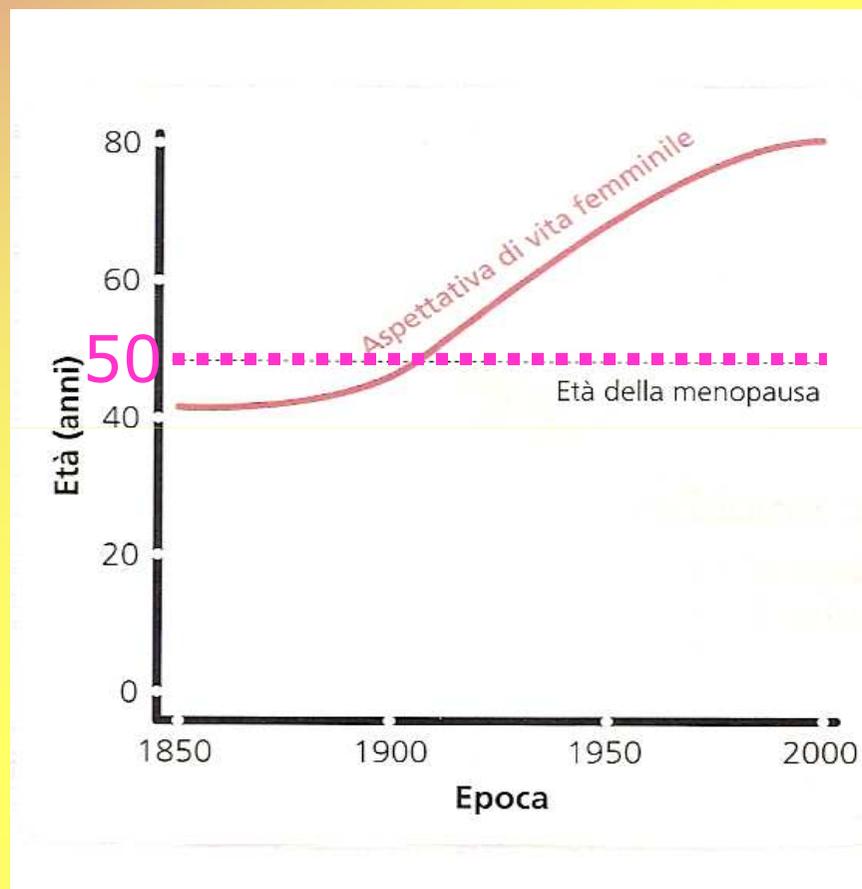


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Management Diagnostico e Terapeutico della Donna in Menopausa nella Pratica Clinica

Dott.ssa Alessandra Schiavo

Aspettativa di vita media nei Paesi Occidentali



Menopausa: nomenclatura

CLIMATERIO: transizione tra periodo riproduttivo (attività follicolare ovarica) e periodo non riproduttivo (esaurimento attività ovarica). Dai 45 ai 55 anni

MENOPAUSA: ultimo ciclo mestruale della vita della donna.
Età media di insorgenza: 50 anni

PREMENOPAUSA: il periodo che precede la menopausa
(iniziali irregolarità dell'attività ovarica)

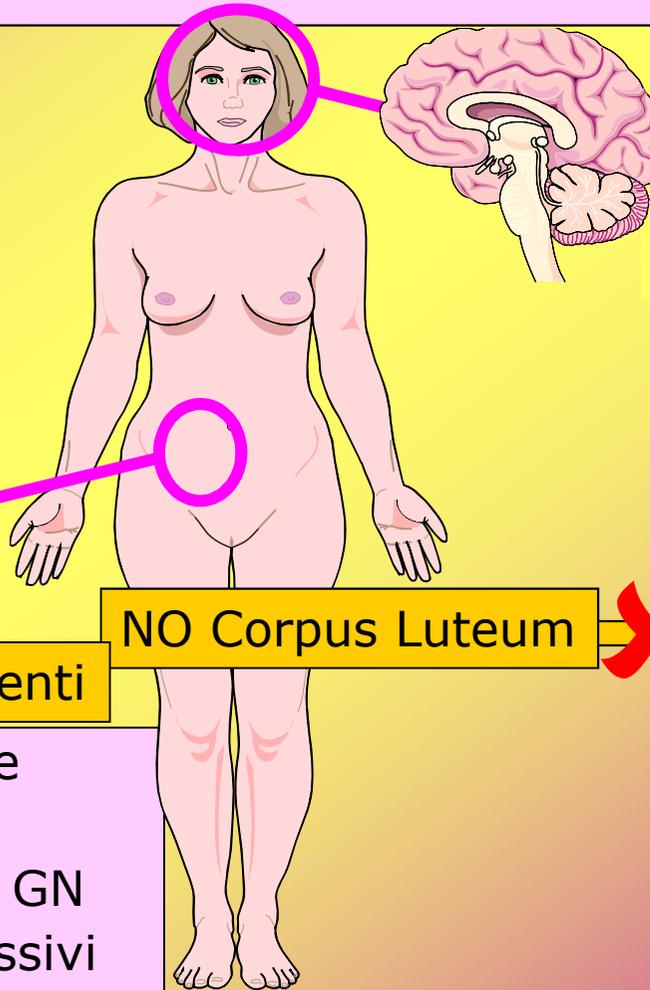
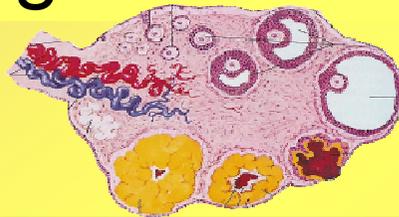
POSTMENOPAUSA: periodo che segue la menopausa (assenza di attività follicolare → definitiva cessazione dei cicli mestruali da almeno 12 mesi)

PERIMENOPAUSA: l'insieme di premenopausa e postmenopausa nelle fasi più vicine alla menopausa

Fisiopatologia del climaterio

Cessazione attività ovarica
Caduta livelli estrogenici circolanti ($E2 < 20 \text{ pg/ml}$)
Aumento delle gonadotropine FSH e LH

↓ estrogeni,
progesterone



↑ FSH,
LH

> 40 UI/L

NO Corpus Luteum



Secrezione Pg

Follicoli anovulatori e resistenti

- ↑ Tasso di atresia follicolare
- ↓ Numero di follicoli
- ↓ Sensibilità follicolare alle GN
- Deficit enzimatici progressivi

Iper-E relativo

Fisiopatologia del climaterio

Cessazione attività ovarica
Caduta livelli estrogenici circolanti ($E2 < 20$ pg/ml)
Aumento delle gonadotropine FSH-LH

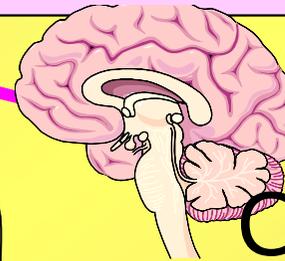
Mammella

- tensione
- mastodinia

↓ estrogeni,
progest

Vagina

- secchezza
- dispareunia
- atrofia



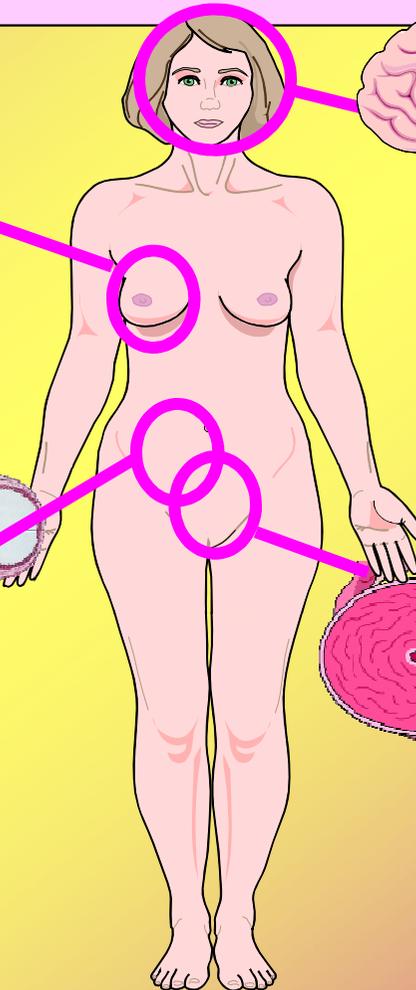
↑ FSH e LH

Cervello

- vampate
- sudorazioni notturne
- irritabilità/depressione
- cefalea

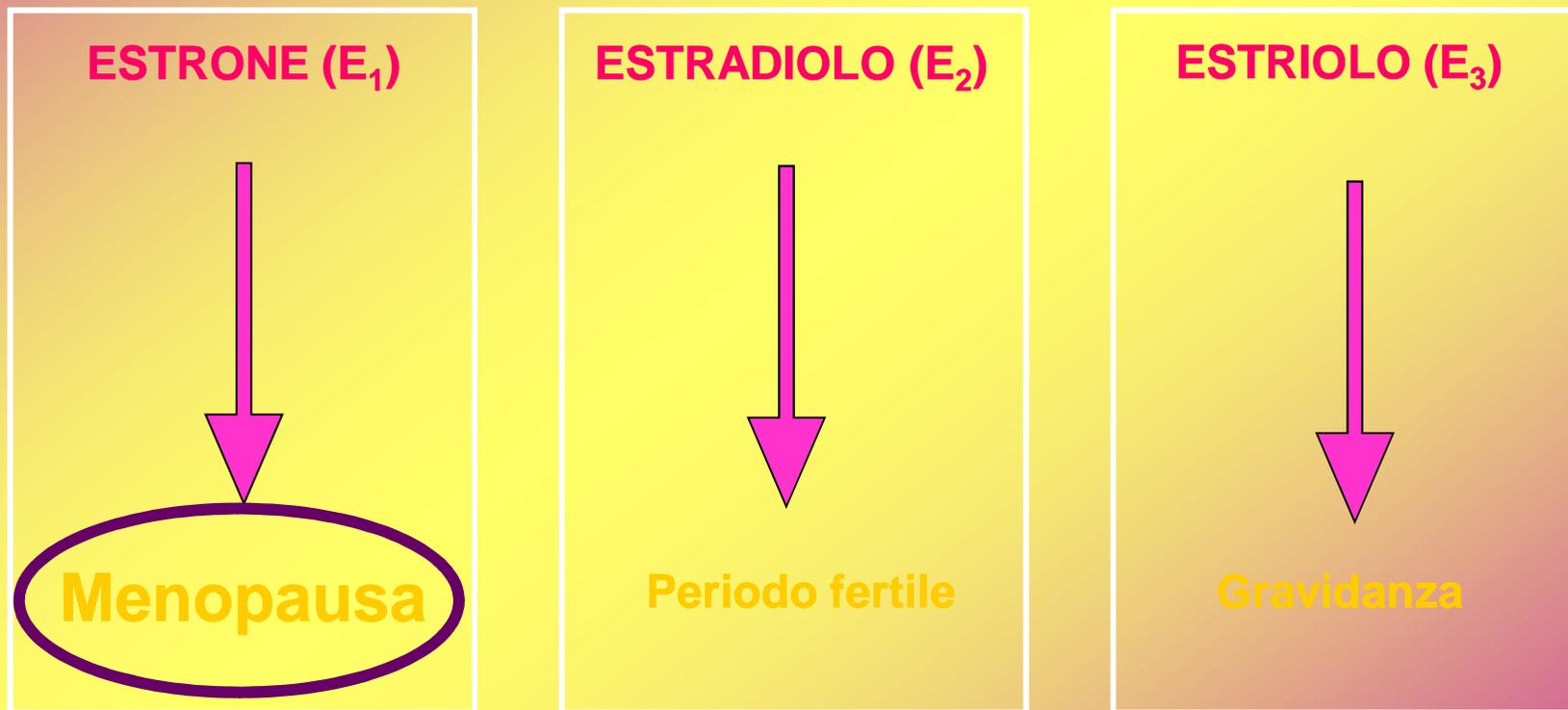
Endometrio

- ipermenorr/menorrag
- ipomenorrea
- amenorrea
- atrofia



Fisiopatologia del climaterio

Estrogeni nella donna:



Fisiopatologia del climaterio

Steroidogenesi:

Precursori surrenalici (**androstenedione**) vengono convertiti in estrone perifericamente

Estrone = bassa attività estrogenica; funzione di riserva per la formazione di estradiolo

Importanza del tessuto adiposo

Fisiopatologia del climaterio

Problematiche dismetaboliche:

Tendenza alla distribuzione del grasso di tipo addominale (tipo androide)



Insulino-resistenza acquisita



Iperinsulinemia compensatoria



Aumento del rischio cardiovascolare

Fisiopatologia del climaterio

Declino progressivo della funzionalità tiroidea:

- ↓ livelli medi circolanti di T_4
- ↓ indice medio di tiroxina libera (T_4/TBG)
- ↓ risposta del TSH al TRH
- ↑ livelli medi di TSH

Fisiopatologia del climaterio

SINTOMI

Predominanza estrogenica

- tensione mammaria
- ritenzione idrica e aumento di peso
- cefalea
- irritabilità, sonno disturbato
- sintomi che simulano disfunz tiroidea
- fatica
- calo del desiderio sex

Ipotiroidismo clinico o subclin

- aumento di peso
- intolleranza a caldo/freddo
- perdita di capelli o secchezza
- costipazione
- problemi di attenzione/concentraz
- respiro corto
- fatica
- cicli abbondanti/assenti
- crampi muscolari
- formicolio alle dita
- cute secca e gonfiore faccia, mani e piedi

Ipoandrogenismo

- perdita del desiderio sex
- ridotta risposta sex
- ridotta sensibilità delle zone erogene
- ridotta sensaz di benessere, energia (tono mm) e ambizione
- depressione
- secchezza cute
- assottigliamento del pelo pubico

Transizione premenopausa - menopausa

Diagnostica

- Controllo degli ultimi flussi mestruali/caratteristiche
- Sintomi soggettivi
- Markers di attività ovarica
FSH, estradiolo
valutati in fase follicolare precoce (3-4° g del ciclo)

Transizione premenopausa - menopausa

Diagnostica – Addizionale:

- Studio funzione tiroidea
TSH, FT3, FT4, anticorpi
- Quadro glico-lipidico
glicemia, col, HDL, Tg (iniziale aumento colesterolo per diminuzione estrogeni)
- Curva di carico orale di glucosio per glicemia ed insulinemia
disturbo funzione insulinica
- Quadro emocoagulativo
per eventuale supporto ormonale
- Sangue occulto nelle feci

Transizione premenopausa - menopausa

Diagnostica – Addizionale:

- **Studio del metabolismo osseo**
Bone X-Rays Densitometry (DXA) spina/femore
- **Ecografia pelvica transvaginale**
miomi, iperplasia endometriale
- **Mammografia/Ecografia mamm**
screening/precocemente in donne a rischio
- **PAP test**
screening/precocemente in donne a rischio
- **Valutazione clinica urogenitale**
mucosa vaginale

Transizione premenopausa - menopausa

Management

- Identificare e convalidare i sintomi
- Iniziare counseling e trattamento alla comparsa dei sintomi

goal: risoluzione dei sintomi della paziente e suo benessere a lungo termine

- Personalizzare il trattamento sulla base dei sintomi/problemi:
 1. Ormonale
 2. Farmacologico
 3. Non farmacologico



Interventi correlati allo STILE DI VITA (alimentazione, attività fisica) e terapie preventive quando appropriato

Transizione premenopausa - menopausa

Management

1. Ormonale

NO HRT per il rischio di eccesso di E
(sommazione agli E ovarici prodotti)

SI' EP Ovariostatica per

- stabilizzare l'attività ovarica
- fornire livelli ormonali costanti

Preferire via di somministrazione NON ORALE (intravaginale, transdermica) con basso rischio trombotico (impatto metabolico sul fegato, coagulazione, pressione arteriosa) e con il beneficio aggiuntivo dell'effetto contraccettivo

Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Jama. 1987;257:796-800

Porcile A, et al. Maturitas. 1994;18:93-103

Speroff L. A clinical guide for contraception. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

Milsom E, et al. Contraception. 1990;42:497-506

Transizione premenopausa - menopausa

Management

2. Farmacologico non ormonale

- farmaci antidepressivi (vampate?)
- osteoporosi: farmaci inibitori del riassorbimento osseo
 1. Difosfonati (alendronato, risendronato, ibandronato)
 2. Ranelato di stronzio
- cardiovascolare:
 - ▶ farmaci anti-ipercolesterolemizzanti
 - ▶ farmaci anti-ipertensivi
- fitoterapici/terapie naturali (vampate e colesterolo)

Transizione premenopausa - menopausa Management

3. Non farmacologico

- modificazioni dello stile di vita:
 - ♥ esercizio fisico
 - ♥ stop fumo di sigaretta
 - ♥ terapie non convenzionali (cromoterapia, agopuntura, tecniche di rilassamento)
- interventi nutrizionali:
 - ♯ ridurre grassi saturi, caffeina, alcool
 - ♯ aumentare intake di acqua, frutta, vegetali
 - ♯ aumentare le proteine vegetali
 - ♯ calcio 1500 mg/die (latte scremato e derivati, acqua minerale)
SUPPLEMENTARE SOLO QUANDO INTOLLERANZA DIETETICA
 - ♯ assumere abbastanza fibre (gli E sono escreti dall'intestino)
- nutraceutica (proteine della soia, olio di oliva, acidi grassi polinsaturi omega-3)

Transizione premenopausa – menopausa

Dalla terapia EP Ovariostatica (OEP) alla Terapia Ormonale (HRT)

Linee guida empiriche per fare lo switch:

- età: switch a 52 anni
- livelli di FSH: controverso
- sospendere OEP e check per i sintomi climaterici Estrogeno-dipendenti, ricomparsa delle mestruazioni, controllo dei follicoli ovarici (US)

Transizione premenopausa – menopausa

Dalla terapia EP Ovariostatica (OEP) alla Terapia Ormonale (HRT)

Quando fare lo switch?

- stato menopausale confermato (ovaio inattivo)
E
- sintomi neuro-vegetativi medio-severi
O/E
- sintomi urogenitali medio-severi
O/E
- rischio medio-alto di fratture osteoporotiche

Menopausa



Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

Quando ?



PZ SINTOMATICA

Trattamento dei sintomi
vasomotori moderati/severi

i Atrofia vaginale = E locale (non P)



**RISCHIO DI
FRATTURA OSSEA**

1. Paziente sintomatica

a breve termine

Vampate
Sudorazioni notturne
Palpitazioni
Ipertensione (↓ E)
Ansia
Disturbi del sonno
Depressione
Irritabilità
Perdita di memoria
Instabilità vescicale (↑ freq urin)
Ritenzione idrica (2-3 Kg)
Ridistribuzione del grasso corporeo "forma a mela"
Tensione mammaria
Artromialgia

CONSEGUENZE

a medio termine

Disuria
Secchezza vaginale
Dispareunia (↓ E)
Calo libido (↓ E/T)

a lungo termine

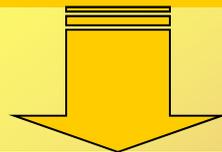
Osteoporosi
Malattie cardiovascolari
Demenza (?)

*Rosen RC, et al. J Sex Marital Ther. 1993;19:171-188
Bachmann GA, et al. Obstet Gynecol. 1988;73:425-427
McKinley SM, et al. Maturitas. 1992;14:103-115
Dennerstein L, et al. Maturitas. 1978;1:55-64*

2. Compromissione Ossea

Studio del metabolismo osseo

- **Quadro ormonale**
estrogeni, ormoni tiroidei
- **Densitometria ossea (DXA)** lombare e femorale
- **Indici di riassorbimento**
idrossiprolinuria e calciuria
- **Indici di neoformazione**
fosfatasi alcalina (isoenzima osseo)



**INDIVIDUAZIONE DELLA POPOLAZIONE
A RISCHIO DI OSTEOPOROSI**

2. Compromissione Ossea

Principali terapie per l'Osteoporosi

terapia	Ridotto tasso di frattura vertebrale	Ridotto tasso di frattura femorale	Aumento della BMD (%)	Rischi di effetti collaterali	Benefici aggiuntivi
ERT/HRT	Sì	Sì	5-6	mammella, CV	Neurovegetat, urogenitale, CV
Alendronato	Sì	Sì	5-8	irritazione alto GI	-
Risendronato	Sì	Sì	5-6	irritazione alto GI	-
Ibandronato	Sì	No	5-8	irritazione alto GI	-
Raloxifene	Sì	No	1-2	vampate, CV	Mammella, colesterolo
Ranelato str	Sì	Sì	6-8	intolleranza	-

Tutte le terapie includono la supplementazione di Calcio; il tempo di trattamento è 2-3 anni.

American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2001;7:293-312.

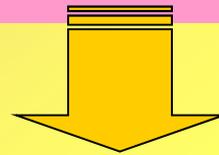
Torgenson DJ, Bell-Seyer SEM. BCM Musculoskelet Disord. 2001;2:7-10.

Actonel (risendronate sodium tablets). Prescribing Information.

Chesnut CH III, et al. Am J Med. 2000;109:267-76.

Menopausa

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)



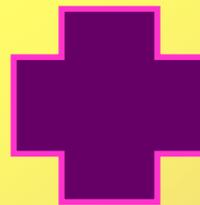
HRT



ESTROGENI



PROGESTINICI



Ciclico
Continuo

Schema

Sequenziale
Combinato

Menopausa

Accertamenti pre-terapia e periodicamente:

Valutazione dello stato di salute

Esami ematochimici

Esami ormonali

Pap-test

Ecografia pelvica transvaginale

Mammografia (linee guida,
preferibilmente entro 12 mesi di terapia)

DXA

Menopausa

Estrogeni

Vie di somministrazione:

Orale
Transdermica
Vaginale
Percutanea
Impianti sottocutanei

Menopausa

Estrogeni per via ORALE:

Estrogeni coniugati equini (ECE):

(0,3 mg/die; 0,625 mg/die; 1,25 mg/die)

Estradiolo valerato: 2 mg/die

Estradiolo micronizzato: 2 mg/die

Estriolo: 1 mg/die

Tibolone: 2,5 mg/die (composto a triplice attività ormonale: estrogenica, progestinica, androgenica)

Menopausa

Estrogeni per via ORALE:

Estrogeni coniugati, E₂-val., E₃, E₂ micronizzato

Effetto di primo passaggio epatico

Metabolizzazione ed inattivazione parziale del farmaco a livello epatico dopo l'assorbimento intestinale

Rapporto E₁/E₂ a favore dell'estrone per conversione a livello intestinale di E₂ in E₁

Menopausa

Estrogeni per via ORALE:

Azione estrogenica sul fegato:

- ↑ Sintesi SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*)
- ↑ Sintesi TBG (*Tyroxin Binding Globulin*)
- ↑ Sintesi CBG (*Cortisol Binding Globulin*)
- ↑ HDL-colesterolo

- ↓ LDL-colesterolo

Menopausa

Estrogeni per via TRANSDERMICA:

Migliore *compliance* da parte della paziente

Minori picchi o fluttuazioni a livello plasmatico rispetto alla via orale

Funzione di serbatoio della cute

Somministrazione mono o bisettimanale

Menopausa

Estrogeni e sistema cardiovascolare:

MECCANISMI DI PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE

Vasodilatazione ↑ NO ↓ endoteline
Ca-antagonismo su parete arteriosa
Miglioramento della funzione endoteliale

↑ HDL2 – colesterolo
↓ LDL – colesterolo
fibrinogeno, Lp(a), PAI

Menopausa

Estrogeni e Patologia cardiovascolare:

ET/EPT non è raccomandata come indicazione singola o primaria nella protezione coronarica in donne di qualunque età.

Comunque, recenti pubblicazioni dal WHI Study dimostrano che la HRT riduce il rischio cardiovascolare (infarto, angina, morte coronarica) se iniziata nel primo periodo dopo la menopausa. "Finestra delle opportunità"

Nessun dato a sostegno di un utilizzo della HRT nella prevenzione secondaria delle malattie cardiocircolatorie.

NAMS position statement. Menopause 2007

Cardiovascular risk related to HRT. Jama 2007;297:1465-77

Menopausa

Estrogeni e Tromboembolismo venoso:

Incremento significativo di rischio VTE in donne in postmenopausa che utilizzano HRT sistemica.

Rischio aumentato sia per EPT che per solo ET.

Il rischio VTE compare durante il 1-2 aa dall'inizio della terapia e decresce nel tempo.

Il 17 β -estradiolo per via transdermica sembrerebbe comportare un rischio minore rispetto alla terapia orale.

Gli estrogeni orali a basse dosi sembrerebbero più sicuri che a dosi elevate.

Menopausa

Estrogeni e Infarto:

Incremento di rischio di Infarto ischemico in donne in postmenopausa che utilizzano HRT, sia EPT che solo ET.

Nessun regime terapeutico di HRT dev'essere utilizzato nella prevenzione primaria o secondaria dello stroke (studio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – HERS).

HRT dev'essere EVITATA in donne con rischio di base elevato per infarto miocardico.

Menopausa

Estrogeni ed effetti sul tessuto mammario:

La EPT, ed in misura minore la ET, aumenta la proliferazione delle cellule mammarie, il dolore mammario e la densità del tessuto mammario.

La EPT può impedire l'interpretazione diagnostica dei mammogrammi.

Non è chiaro se ci sia una diversa mortalità per Ca mammario con ET/EPT.

Menopausa

Estrogeni e Tumore mammario:

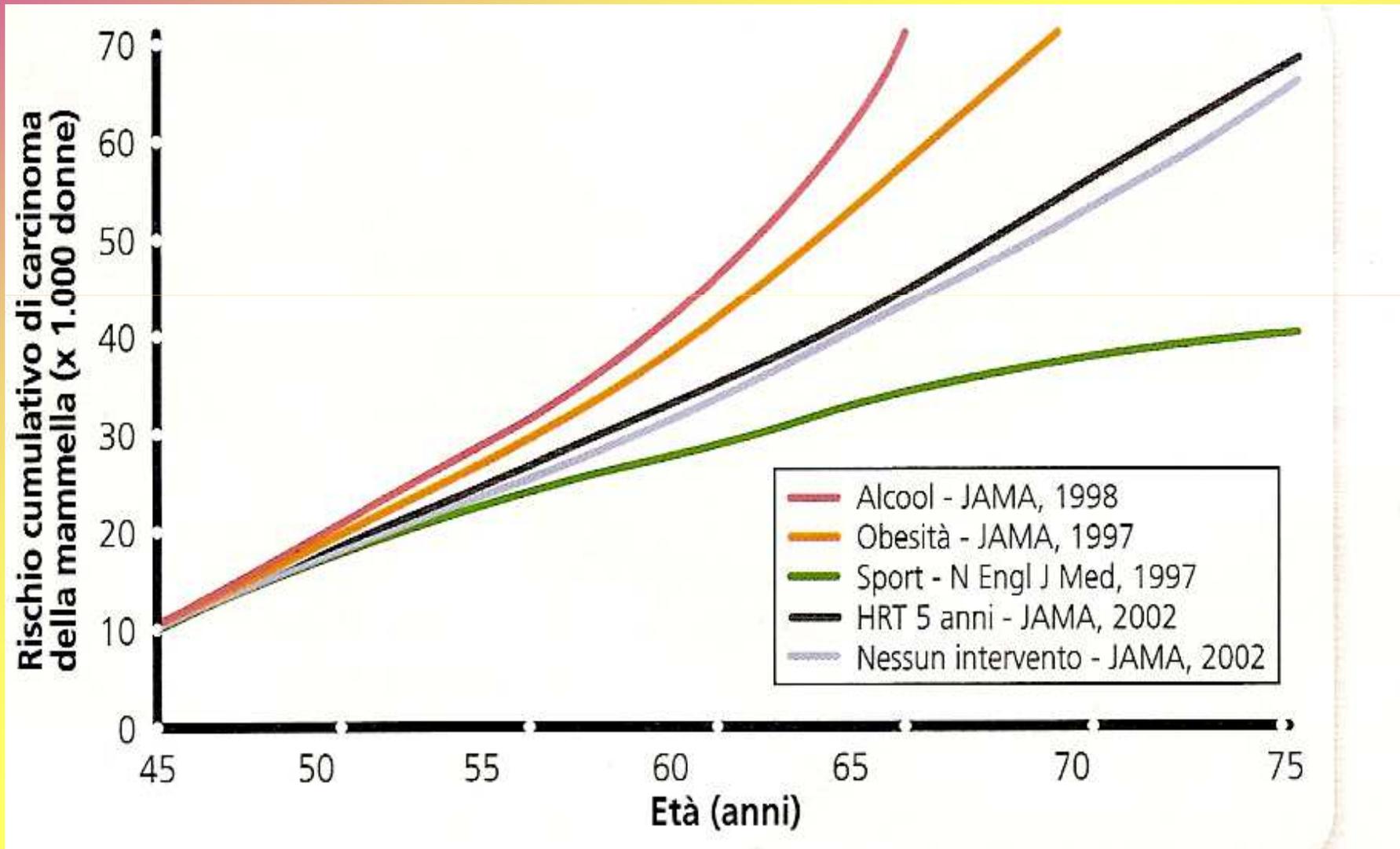
Il rischio di tumore mammario aumenta con l'uso di HRT protratto OLTRE 5 anni.

L'incremento di rischio assoluto nello Studio Women's Health Initiative (WHI) è stato definito raro (4-6 cancri invasivi addizionali/10.000 donne/anno quando l'uso di EPT \geq 5 anni).

Non è chiaro se il rischio sia diverso se si utilizza uno schema sequenziale o combinato.

Menopausa

Rischio di carcinoma della mammella



Menopausa

Estrogeni e azione sul tessuto osseo:

Diminuzione produzione locale IL-6
(fattore di attivazione degli osteoclasti)

Azione diretta su cellule ossee
(recettori per estrogeni)

Menopausa

Estrogeni e Osteoporosi:

Forte evidenza sull'efficacia di ET/EPT nel ridurre il rischio di frattura in postmenopausa.

Molti prodotti ET/EPT prevengono l'osteoporosi postmenopausale mediante trattamenti a lungo termine (vita natural durante).

ET/EPT è un'opzione per la riduzione del rischio di osteoporosi (incluse le donne ad alto rischio di frattura nei successivi 5-10 anni), ponderando rischi/benefici della terapia.

Basse dosi:

0,3 mg/die di CEE, 0,5 mg E2 micronizzato os, 0,025 mg 17 β E TTS

Menopausa

Estrogeni – Effetti collaterali:

Cefalea

Aumento ponderale

Tensione mammaria

Nausea (via orale)

Irritazione cutanea (via transdermica)

Menopausa

Estrogeni – Controindicazioni:

Relative

- Ipertrigliceridemia familiare (per la via orale)
- Colelitiasi
- Anamnesi positiva per tromboembolia

Assolute

- Epatopatie acute e croniche
- Trombosi acuta, porfiria
- Ca. endometrio
- Ca. mammella

Menopausa

Progestinici

Definizione:

Steroidi con varie proprietà in comune con il progesterone naturale

Steroidi in grado di indurre cambiamenti in senso secretivo a livello endometriale dopo pre-trattamento con estrogeni

Menopausa

Progestinici

Definizione:

PROGESTINICI

```
graph TD; A[PROGESTINICI] --> B[Progesterone naturale]; A --> C[Prodotti di sintesi];
```

**Progesterone
naturale**

**Prodotti
di sintesi**

Menopausa

Progestinici

Usi clinici: In premenopausa, nelle condizioni di iperestrogenismo

In associazione agli estrogeni nella TOS in menopausa

L'azione *antiestrogenica* del P è in rapporto a:
tipo di progestinico
dose
durata di somministrazione
via di somministrazione

Menopausa

Progestinici

Classificazione:

Derivati del P naturale

P micronizzato

Diidrogesterone

Derivati del 17OH-progesterone

MAP

CPA

Derivati del 19-nortestosterone

Estrani (NETA, Linnestrenolo, Etinodiolo acetato)

Gonani (D/L-Norgestrel, Gestodene, Desogestrel)

Derivati del 19-norprogesterone

(Promegestone, Nomegestrolo acetato, Medrogestone)

Progestinici

Menopausa

Via di somministrazione:

Via orale

progestinici di sintesi, P micronizzato

Via transdermica

Noretisterone acetato, Levonorgestrel

Via vaginale

Progesterone

Via intramuscolare

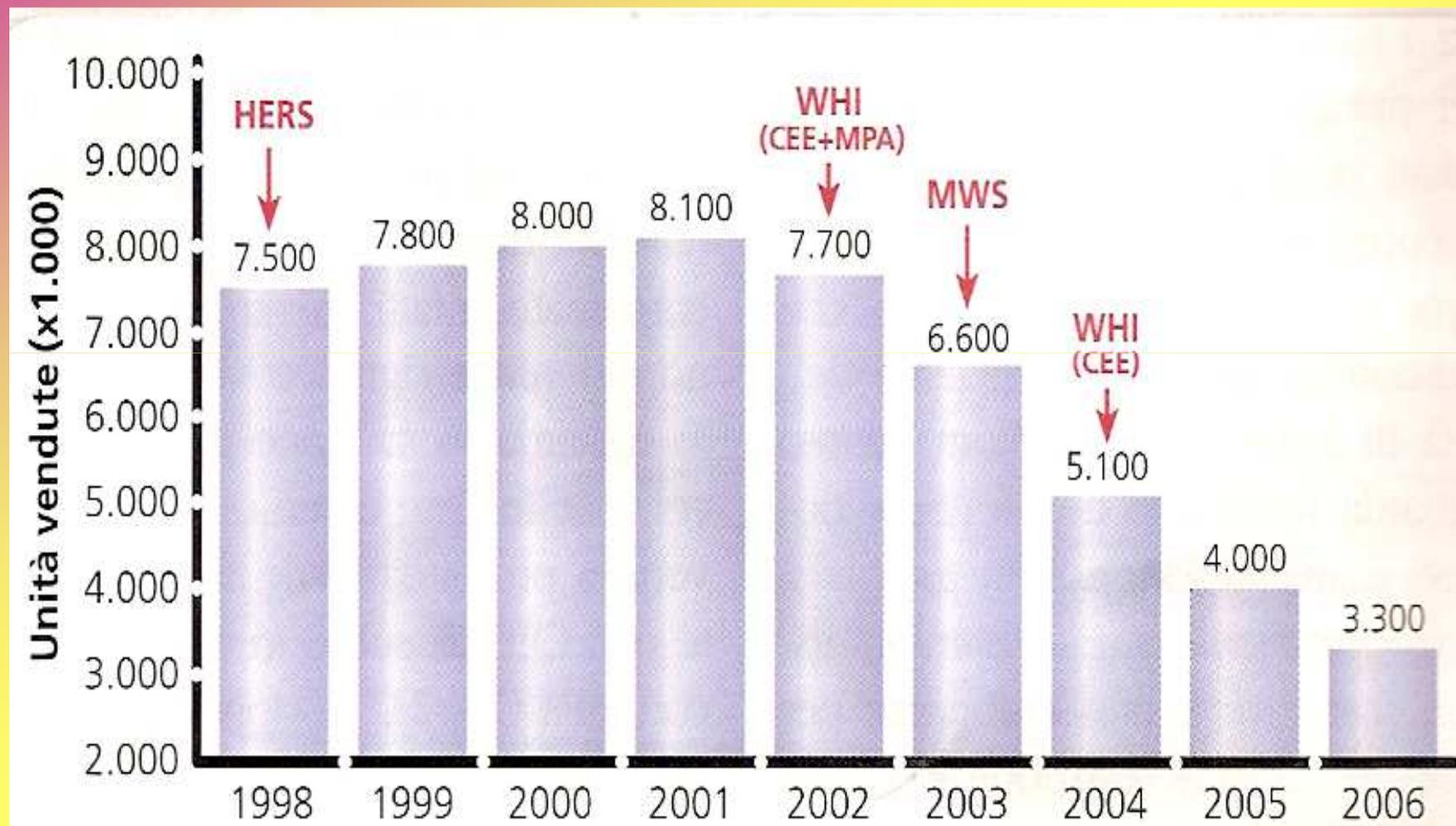
Progesterone

Via intrauterina (IUD)

Levonorgestrel

Menopausa

TOS in Italia



TOS

Menopausa

EFFICACIA

Sintomi vasomotori	SI
Disturbi vulvo-vaginali	SI
Osteoporosi	SI
Disturbi dell'umore	SI - NO
Disturbi del sonno	SI - NO

Should symptomatic menopausal women be offered hormone therapy?

American Society of Reproductive Medicine - December 2005

Sdr da insufficienza androgenica

Steroidi sessuali nella donna (pg/ml)

	Periodo Fertile	Menopausa spontanea	Menopausa chirurgica
ESTRADIOLO	50-300	10-15	10
PROGESTERONE	50-10.000	50	50
TESTOSTERONE	400	290	110
ANDROSTENEDIONE	1.900	2.000	1800

Menopausa

Testosterone

Diagnosi di deficit androgenico:

- non c'è un cut-off per un livello di T considerato normale
- non c'è una definizione biochimica di deficit androgenico: difficile misurare bassi livelli di T
- la definizione clinica si basa sul criterio che i sintomi non possano essere attribuiti a bassi livelli estrogenici
- gli stessi sintomi possono riflettere differenti etiologie, come disordine depressivo maggiore, problemi relazionali, sdr anemiche, ipotiroidismo...

Menopausa

Testosterone

Sdr da insufficienza androgenica:

- riduzione della libido
- calo del desiderio sessuale
- affaticabilità persistente ed inspiegata
- ridotto senso di benessere
- alterato tono dell'umore
- riduzione della peluria pubica
- perdita di massa ossea e muscolare
- scarsa qualità di vita
- maggiore frequenza di sintomi vasomotori
- insonnia
- cefalea
- depressione

Sdr da insufficienza androgenica

Terapia

- HRT
- Tibolone
- Cerotto al testosterone

- HRT

- studi randomizzati e controllati vs placebo non forniscono linee guida adeguate su come trattare i sintomi sessuali
- se HRT è efficace per l'atrofia vaginale, migliorando trofismo e lubrificazione, non sembra aumentare significativamente il desiderio e l'attività sessuale

Sdr da insufficienza androgenica

Terapia

- Tibolone

- proprietà androgeniche correlate all'attività del metabolita delta4-isomero
- effetto positivo sulla funzione sessuale mediante l'azione E (3α -OH e 3β -OH) e A:
 - sui circuito neuroendocrini centrali che stimolano libido, orgasmo e il benessere mentale
 - sui tessuti vaginali e clitoridei con miglioramento delle sensazioni sessuali, della congestione genitale e della lubrificazione
- capacità di aumentare l'indice degli androgeni liberi (FAI), probabilmente attraverso una significativa riduzione dei livelli plasmatici di SHBG, e aumenta i livelli circolanti di DHEA-S di circa il 20% dopo un anno di terapia rispetto all'HRT convenzionale

Sdr da insufficienza androgenica

Terapia

- Cerotto al testosterone (Intrinsa)

Indicazione:

- donne sottoposte ad annessiectomia bilatarale in terapia estrogenica con sdr da insufficienza androgenica

Posologia: 2 patch/settimana (300 μ gr/die)
trattamento per 6 mesi

Avventi avversi:

- reazione nel sito di applicazione
- infezioni dell'alto tratto respiratorio
- modificazioni del pelo sul viso