

MENOPAUA DIN PERSPECTIVĂ DIDACTICĂ

Dr. Claudia Daniela Ștefănescu
Medic primar Obstetrică – Ginecologie
Doctor în științe medicale

I. INTRODUCERE

Menopauza este un eveniment natural în viața unei femei, dar momentul de debut variază foarte mult.

Declinul numărului foliculilor ovarieni dictează instalarea menstruațiilor neregulate și a menopauzei, în timp ce calitatea redusă a acestora are drept rezultat scăderea fertilității. În lumea occidentală, vârsta la care se instalează menopauză naturală variază între 45 și 54 de ani, cu o vârstă medie de debut la 51 de ani.⁽¹⁾

Înainte de 40 ani vorbim de menopauză precoce sau insuficiență ovariană prematură.⁽²⁾

Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioada de senescență.⁽³⁾

O dată cu creșterea speranței de viață, femeia își petrece o treime din viață fiind la menopauză. Mai mult, femeia ajunge la menopauză în timp ce este încă activă profesional.

După publicarea în 2002 a studiului WHI -Women's Health Initiative, neîncrederea în tratamentul hormonal de menopauza (THM) a făcut ca femeile să renunțe la a mai căuta ajutor pentru ameliorarea manifestărilor neplăcute apărute în această etapă a vieții.

În ultimii ani asistăm la reșezare într-o nouă paradigmă a tratamentului hormonal de menopauză, rolul benefic al hormonilor fiind reconsiderat.

II. FIZIOLOGIA APARATULUI GENITAL FEMININ ȘI MENOPAUA

Cunoașterea funcționării normale a ovarelor în perioada reproductivă permite înțelegerea perturbărilor apărute în menopauză.

II.1 Anatomia aparatului genital feminin și fiziologia ciclului menstrual

II.1.1 Aparatul genital feminin

Aparatul genital feminin este format dintr-o parte externă - vulva - și un grup de organe interne localizate în pelvis : vagin, uter, trompele Faloppe (salpinge) și ovare.⁽⁴⁾

II.1.2 Ciclul menstrual

Ciclul menstrual este definit ca succesiunea periodică a unor modificări morfo-funcționale, ce interesează în mod esențial aparatul genital feminin, pe parcursul cărora se formează ovulul. Ciclul menstrual se instalează la pubertate și încetează o dată cu instalarea menopauzei.⁽⁴⁾ La femei durează în medie 28 de zile (putând varia fiziologic între 20 - 35 de zile), se desfășoară în 3 faze : menstruală, proliferativă și secretorie, în funcție de evoluția foliculilor ovarieni, dar și de cea a mucoasei uterine, la fiecare ciclu fiind produs un ovocit.⁽⁴⁾

II.1.2.1 Ciclul ovarian

În timpul perioadei de activitate genitală, activitatea ovarelor este ciclică și discontinuă. Totalitatea modificărilor suferite de foliculul ovarian într-un interval de aproximativ 28 de zile poartă numele de *ciclu ovarian*.

Funcția dublă a ovarului constă în formarea și expulzarea ovulului (ovogeneza - funcția gametogenetică) (Figura 1) și producerea în paralel a hormonilor sexuali feminini (funcția endocrină).⁽⁴⁾

Momentul ovulației divide ciclul ovarian în faza foliculară și faza luteală.

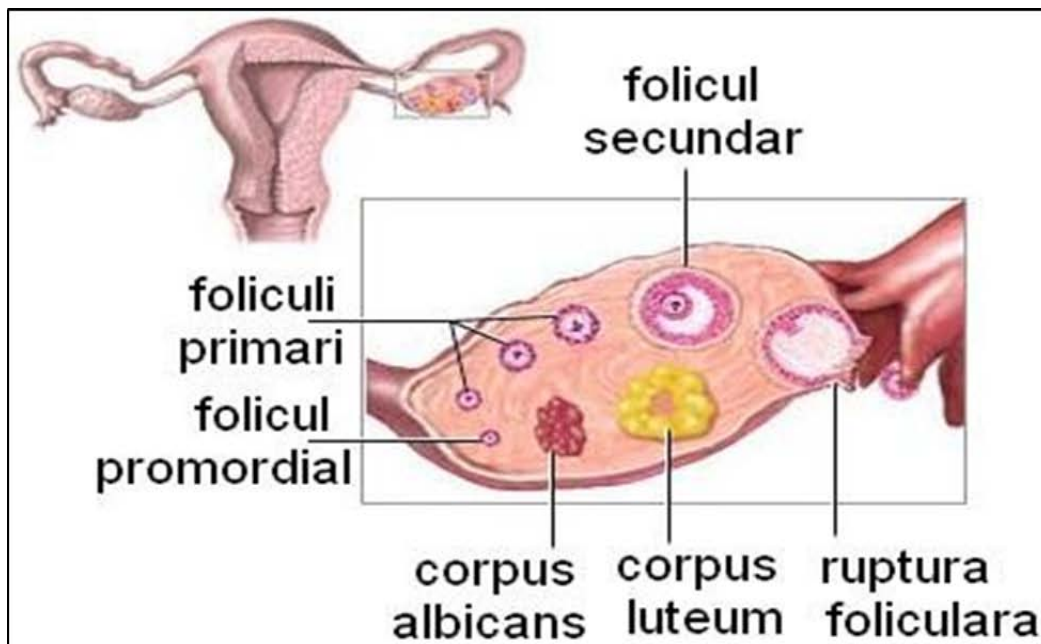


Figura 1. Ovogeneza

II.1.2.1.1 Faza foliculară

Faza foliculară este prima fază a ciclului ovarian, în timpul căreia au loc creșterea, dezvoltarea și maturarea foliculilor. Ea durează între 10 și 14 zile și debutează în prima zi de menstră pentru a se opri la ovulație. În timpul acestei faze hormonul foliculo -stimulant (FSH) și estradiolul vor permite creșterea și recrutarea unui singur folicul dominant. Creșterea nivelului estradiolului va induce secreția de hormon luteo -stimulant (LH), ducând astfel la ovulație.⁽⁴⁾

II.1.2.1.2 Ovulația

O dată ce foliculul este matur, ovarul expulzează ovocitul în trompa Fallope. Acest fenomen se întâmplă în general în a 14-a zi a ciclului, sub influența vârfului secreției de LH.⁽⁴⁾

II.1.2.1.3 Faza luteală

Faza luteală este faza post -ovulatorie, în timpul căreia foliculul rupt se va transforma în corp galben. Acest corp galben va secreta hormoni (în principal progesteron, dar și cantități mici de estogeni), sub acțiunea LH, pentru a permite o eventuală sarcină. Dacă femeia nu rămâne însărcinată, corpul galben își încetează activitatea la capătul a aproximativ 10 zile și ciclul ovarian reîncepe.

În timpul acestei faze, nivelul de progesteron este crescut în primele 3 zile ce urmează ovulației, și nivelurile de LH și FSH rămân scăzute, din cauza unui retrocontrol negativ exercitat de progesteron, estradiol și inhibine. În absența nidației, secreția de progesteron și estrogeni va scădea și va provoca o hemoragie de privație - menstruația.⁽⁴⁾

II.1.2.2 Ciclul uterin

Sub acțiunea hormonilor secretați de către ovar, mucoasa uterină (endometrul) își va urma propriul ciclu, parcurgând fazele proliferativă - după menstruație și secretorie - după ovulație. (Figura 2)⁽⁵⁾

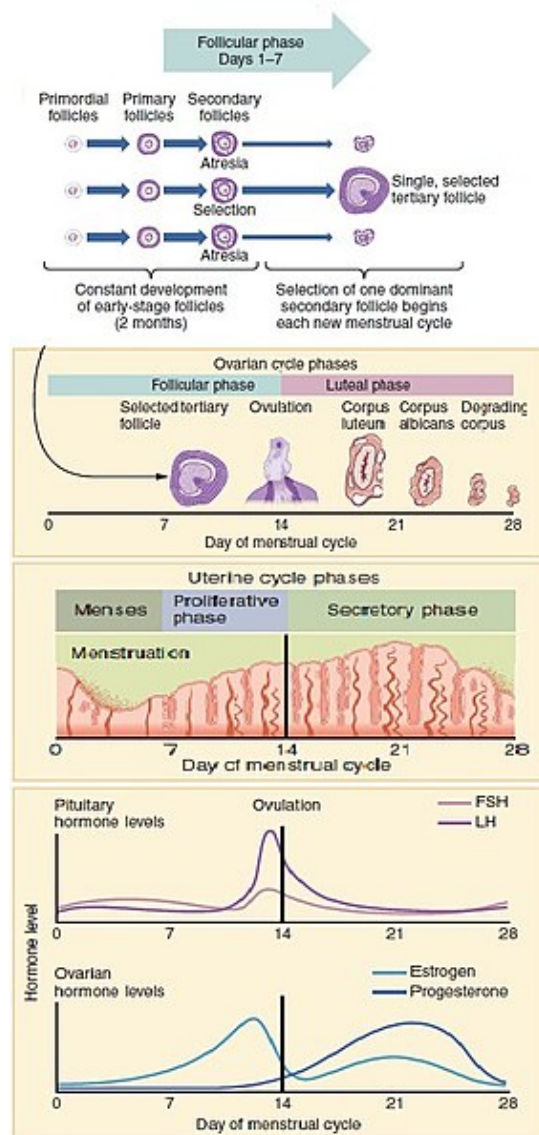


Figura 2. Ciclul ovarian și uterin⁽⁵⁾

II.1.2.2.1 Menstruația

Debutul fazei foliculare în ovar corespunde sângerării menstruale a uterului. Perioada menstruală cuprinde zilele 0 - 3 ale ciclului.⁽⁴⁾

II.1.2.2.2 Faza proliferativă

Ultima parte a fazei foliculare a ovarului corespunde fazei proliferative a uterului (zilele 3 - 14). Endometrului îi sunt caracteristice procesele de creștere și dezvoltare, pentru a se pregăti de sarcină.⁽⁴⁾

I.1.2.2.3 Faza secretorie

După ovulație hormonii corpului galben vor converti endometrul îngroșat într-o structură secretoare (zilele 14 - 28). Faza luteală a ciclului ovarian corespunde fazei secretorii a endometrului. Dacă nu apare o sarcină straturile secretorii ale suprafeței endometrului sunt eliminate în timpul menstruațiilor și ciclul uterin se reia.⁽⁴⁾

II.2 Reglarea hormonală

Reglarea hormonală se realizează la diferite niveluri : hipotalamus, hipofiză și gonade, sub acțiunea mai multor hormoni. (Figura 3)⁽⁶⁾

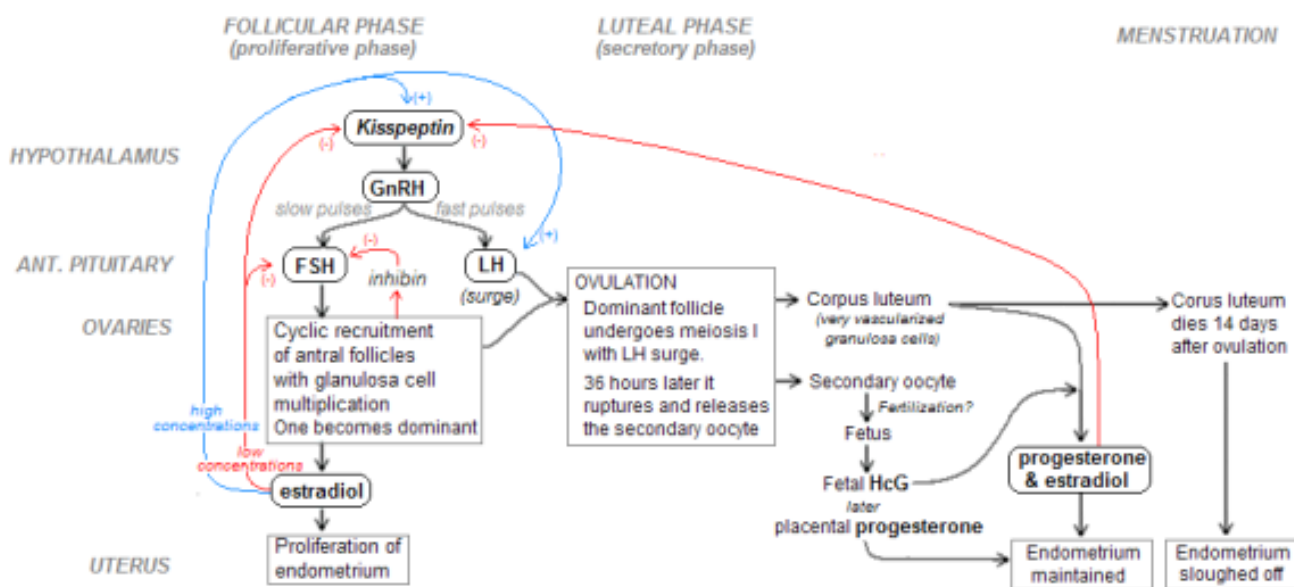


Figura 3. Controlul hormonal al ciclului menstrual⁽⁶⁾

II.2.1 Axul hipotalamo - hipofizar

Secreția hormonală începe în hipotalamus, unde Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) este secretat într-o manieră crescută și pulsatilă odată ce începe pubertatea. GnRH este apoi transportat în hipofiza anterioară unde își activează receptorul proteic G 7-transmembranar. Fixarea GnRH la nivelul hipofizei va induce secreția de FSH și LH.⁽⁷⁾

Aceste două gonadotropine vor regla funcția ovarului. În foliculul ovarian există două tipuri de celule responsabile de producerea hormonilor, *celulele tecale* și *celulele granuloase*. LH stimulează celulele tecale să producă progesteron și androstendion prin activarea enzimei colesterol desmolază. O dată secretat androstendionul, hormonul difuzează în celulele granuloase din apropiere. Aici FSH stimulează celulele granuloase pentru a converti androstenedionul în testosteron, apoi în 17β -estradiol prin activarea enzimei aromatază. Pe măsură ce nivelurile de 17β -estradiol sau progesteron cresc în funcție de fazele ciclului menstrual, vor induce un retrocontrol negativ la nivel hipofizar pentru a scădea nivelurile de FSH și LH produse și, ulterior, nivelurile de 17β -estradiol și progesteron produse. O excepție de la această reglare apare în timpul ovulației, caz în care, o dată ce o cantitate critică de 17β -estradiol este produsă, aceasta va induce un retrocontrol pozitiv la nivelul hipofizei anterioare pentru a produce cantități crescute de FSH și LH. În plus, în cadrul sistemului de feedback, celulele granuloase produc inhibina și activina, care inhibă, și respectiv stimulează eliberarea de FSH din hipofiza anterioară. Acest mecanism de feedback este controlat prin suprareglarea sau subreglarea receptorilor de GnRH din hipofiza anterioară, pentru a crește sau scădea producția de hormoni.⁽⁷⁾

II.2.2 Ovarele

Ovarele secretă 3 tipuri de hormoni steroidieni:

- estrogenii;
- progesteronul;
- androgenii.

Acești hormoni vor fi implicați în diferite procese ale reproducerii la femeie, cum ar fi implantarea embrionară, dezvoltarea fătului și alăptarea.

Dar vor avea efect și asupra țesuturilor neimplicate în reproducere (piele, os, sistem cardio-vascular). Secreția acestor hormoni este sub controlul gonadotropinelor hipofizare, FSH și LH.

II.2.2.1 Estrogenii

Estrogenii sunt hormoni pe care ovarul îi va sintetiza în mod principal, de-a lungul întregului ciclu, sub influența LH. Sunt steroizi cu 18 atomi de carbon, sintetizați din colesterol, în principal de către celulele granuloase foliculului ovarian, de către corpul galben și placentă, dar și de alte țesuturi : glande suprarenale, grăsime, ficat, sânii și creier. Calea majoră de sinteză include formarea androstendionului, care este apoi convertit de aromatază în estronă și apoi în estradiol. Figura 4⁽⁸⁾

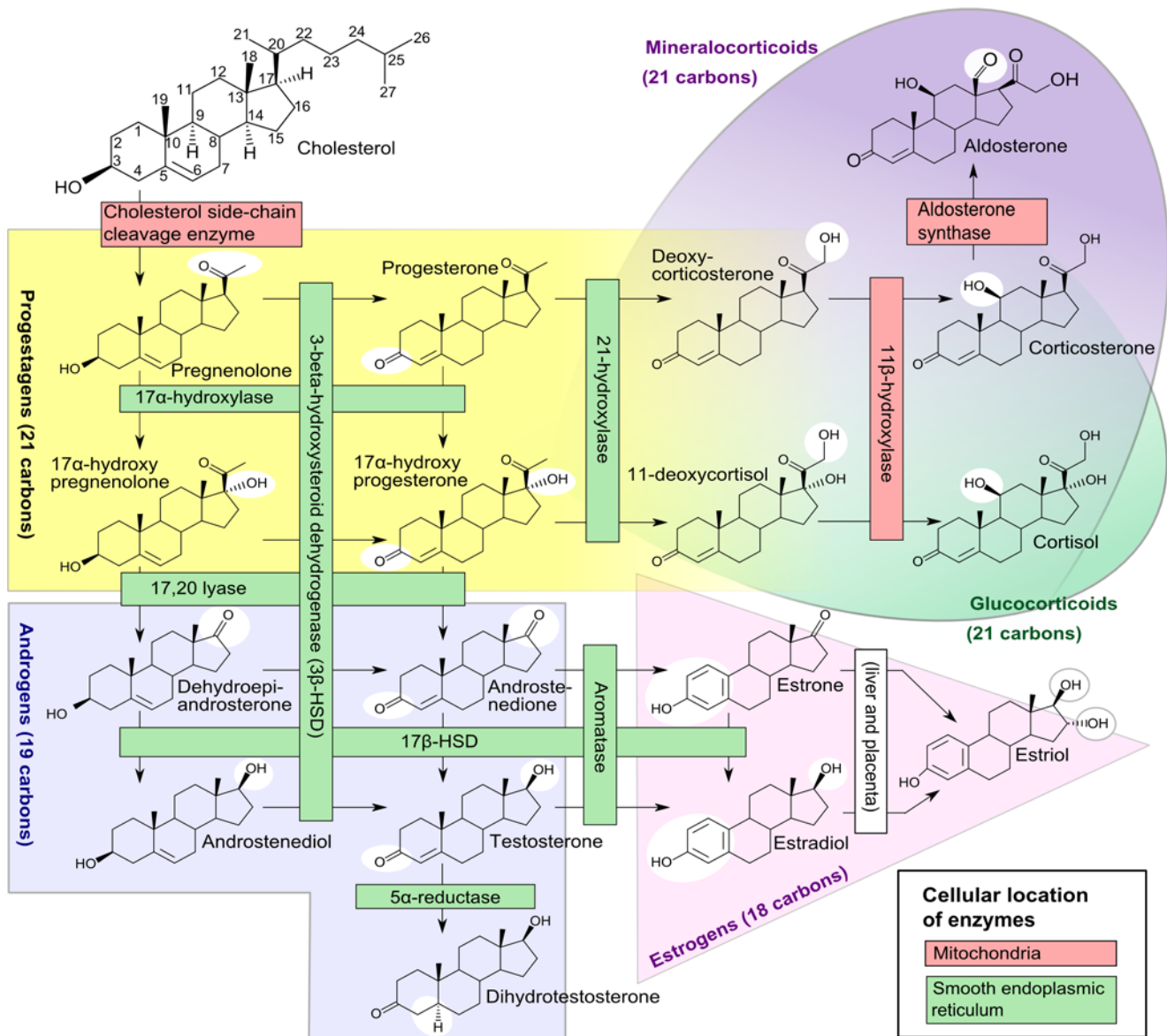


Figura 4. Steroidogeneza umană⁽⁸⁾

Ei vor acționa sub formă liberă, fixându-se pe receptorii proteici prezenți în nucleeele celulelor țintă : hipotalamus, hipofiză, sân, os, ficat și aparat genital. Fixându-se pe receptorii nucleari, ei vor induce modificări ale transcripției diverselor gene, modificând astfel proteinele sintetizate de celulele țintă.

Clasic se consideră 3 tipuri de estrogeni naturali :

- estradiol (E2) sau 17β -estradiol, cel mai activ dintre estrogenii naturali;
- estriol (E3);
- estronă (E1).

Alt tip de estrogen numit estetrol (E4) este secretat doar în sarcină.⁽⁹⁾

Estrogenii sunt responsabili de dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale secundare feminine, de distribuția depozitelor de grăsime în țesuturile subcutanate din jurul șoldurilor și sânilor.⁽¹⁰⁾

Acționează asupra organelor genitale⁽¹¹⁾ :

- asupra vulvei și vaginului - permit creșterea și maturarea epiteliului vaginal, precum și stimularea secreției glandulare, favorizând condiții ideale de umidificare și lubrifiere a vaginului;
- asupra uterului, antrenează proliferarea și dezvoltarea celulelor musculare în miometru, inducând stimularea contractilității uterine; modificările endometrului ce vor avea loc în timpul ciclului menstrual vor determina o îngroșare a mucoasei uterine;
- asupra endometrului și colului uterin : vor determina dezvoltarea glandelor, cu secreție abundentă de gleră fluidă și filantă favorabilă penetrării spermatozoizilor;
- asupra sânilor, permit dezvoltarea canalelor galactofore și a vascularizației. Datorită acestui fapt estrogenii vor interveni în favoarea nidației și deci a dezvoltării sarcinii.

Vor acționa de asemenea asupra altor organe⁽¹¹⁾ :

- asupra oaselor : vor stimula osteoblastele și vor acționa asupra cartilajelor de conjugare pentru a mări viteza de creștere în lungime a osului și antrenând sudura cartilajelor când creșterea s-a oprit;
- la nivelul vaselor sangvine : facilitează relaxarea musculaturii netede arteriale și activează canalele de potasiu ale membranei plasmatică, producând vasodilatația^(11,12);
- la nivelul sistemului cardio-vascular : permit buna funcționare prin opoziția la fenomenele de re-stenoză observate după angioplastie coronară. Reduc de asemenea frecvența coronaropatiilor și a infarctului miocardic^(11,12);

- asupra metabolismului lipidic : modifică repartiția țesutului adipos spre morfologia ginoidă, cu creșterea HDL -colesterolului, diminuarea LDL -colesterolului și creșterea trigliceridelor^(11,12);
- altele : reglarea dispoziției și a emoțiilor prin intermediul receptorilor din SNC, serotonină, dopamină și acid gama -amino -butiric tip A (GABAA), cu efect asupra statusului mental.⁽¹³⁾

II.2.2.2 Progesteronul

Progesteronul este un steroid cu 21 atomi de carbon ce intervine asupra organelor de reproducere și asupra axului hipotalamo - hipofizar. El este sintetizat ca și estrogenii, plecând de la colesterol, în principal de către ovare și mai puțin de glandele suprarenale și placentă.

Progesteronul este produs în a doua jumătate a ciclului, sub influența LH, în timpul luteinizării celulelor granuloase și ale tecii pentru formarea corpului galben.⁽¹¹⁾ Figura 4⁽⁸⁾

Este de asemenea un intermediar metabolic crucial în producerea altor hormoni steroizi endogeni, ca hormonii sexuali și corticosteroidii.⁽¹¹⁾

Își exercită acțiunea asupra receptorilor nucleari ale celulelor țintă modificând transcripția genelor. Endometrul este țesutul cel mai bogat în receptori ai progesteronului. Este o moleculă lipofilă care va putea să se fixeze în grăsime și este prin urmare eliberată progresiv. Progesteronul va pregăti mucoasa uterină pentru o eventuală implantare embrionară (în caz de sarcină) și îi va asigura acesteia menținerea⁽¹¹⁾ :

- la nivelul endometrului : antrenează oprirea mitozelor provocate de estrogeni, conducând la o "dantelă uterină" secretorie, conținând vacuole umplute cu glicogen;
- la nivelul colului uterin : suprimă glera cervicală rezultată ca acțiune a estrogenilor;
- la nivelul miometrului : induce o diminuare a contractilității uterine, opunându-se efectului estrogenilor;
- la nivelul sânilor : acționează în sinergie cu estrogenii și hormonii hipofizari pentru a induce dezvoltarea acinilor și a inhiba mitozele epiteliale provocate de estrogeni.^(11,14)

Progesteronul va regla secreția hipofizară inhibând producția de gonadotropine. Posedă o acțiune anti -estrogenică accelerând catabolismul estadiolului în estronă.

Induce hipertermie, crescând cu 0,5 grade C temperatura corpului în a doua a jumătate a ciclului. Inhibă receptorii aldosteronului și duce la diminuarea sodiului plasmatic, prin creșterea eliminării lui urinare.^(11,14)

Prabușirea nivelului de progesteron la sfârșitul ciclului participă la declanșarea menstruației.⁽¹¹⁾

II.2.2.3 Androgenii

Distingem :

- androstendion;
- testosteron, în cantitate foarte redusă;
- DHEA (dehidroepiandrosteron).

Ei vor fi secretați în cantități mici de stroma ovariană și de glandele suprarenale.

Androgenul cel mai sintetizat este androstendionul, o parte va fi transformată în estrogeni și cealaltă parte va fi eliberată în plasmă. Figura 4⁽⁸⁾

II.2.2.4 Peptidele ovariene

Ovarele nu sintetizează numai hormoni steroidieni . Ele secretă și peptide răspunzătoare de controlul activității ovariene, numite *inhibina A* și *inhibina B*.

Acestea sunt heterodimeri formate dintr-un lanț α (inhibina A) sau β (inhibina B), legate prin punți disulfurate.⁽¹⁵⁾

Sunt secretate de către ovare, dar și de placentă. Rolul lor principal este de a diminua secreția de FSH, dar efectul e mai mic decât al estradiolului.⁽¹⁵⁾

II.3 Perimenopauza și Menopauza

II.3.1 Definitie - Date epidemiologice

Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății)⁽¹⁶⁾ și STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)⁽¹⁷⁾ menopauza reprezintă perioadă din viața fiecărei femei marcată de oprirea permanentă a menstruației, care rezultă în urma pierderii activității foliculare ovariene și apare natural sau este indusă chirurgical, prin chimioterapie sau radioterapie.

Diagnosticul menopauzei naturale este retrospectiv, fiind pus după o perioadă de 12 luni de amenoree, care nu este asociată cu o altă patologie.

Vârsta medie de debut a menopauzei este de 51 ani, cu variații individuale între 35 și 55 ani.⁽³⁾

Insuficiența ovariană prematură responsabilă de o formă de menopauză prematură apare sub vârsta de 40 ani și afectează 1% din femei.⁽¹⁸⁾

Tranziția la menopauză poate acoperi câțiva ani din viață, începând cu variațiile de lungime ale ciclului menstrual, ca răspuns al ovarului ce-și epuizează rezerva foliculară la valorile crescute de hormon foliculo -stimulant (FSH), cu scăderea până la dispariția inițial a progesteronului și ulterior a estrogenilor.⁽³⁾

Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioada de senescență.⁽³⁾

II.3.2 Perimenopauza

II.3.2.1 Definiție

Perimenopauza este definită prin stadiile precoce și tardive ale tranziției la menopauză, precum și primul an de postmenopauză și este perioada sau fereastra de vulnerabilitate pentru cea mai mare parte din simptome, sindroame minore și mai ales majore, care afectează calitatea vieții pe termen scurt, mediu și lung.⁽³⁾

Vârsta medie a debutului perioadei de tranziție la menopauză este de 47,5 ani și durează de obicei 4 - 5 ani, dar există o mare variabilitate interindividuală.⁽³⁾

Perimenopauza are o durată variabilă, care corespunde diminuării progresive și inevitabile a funcției exocrine a ovarului, adică ovulațiile sunt mai rare, în timp ce funcțiile endocrine persistă de manieră incompletă și disociată. OMS precizează că această fază “debutează o dată cu apariția semnelor clinice și / sau biologice care anunță apariția menopauzei; ea se termină la un an cel puțin după ultima menstruație”.⁽¹⁹⁾

II.3.2.2 Tablou clinic și biologic

Îmbătrânirea ovarelor se caracterizează prin două fenomene : sărăcirea rezervei foliculare și alterarea calității ovocitelor.

Se consideră că menopauza începe în momentul în care e atins nivelul critic de 1000 foliculi. Totuși epuizarea foliculilor nu induce o încetare totală a funcțiilor endocrine ovariene.⁽¹¹⁾

Manifestările clinice și biologice sunt foarte variabile de la o femeie la alta. Scăderea fecundității rezultată din schimbările hormonale este unul dintre primele semne ale declinului ovarian și ale intrării în perimenopauză.

Cu scopul de a stabili nomenclatura și raportarea standardizată în scopuri clinice și de cercetare, primele lucrări ale Atelierului de Îmbătrânire a Reproducerii (STRAW), în 2001, au elaborat o hartă atât a modificărilor hormonale cât și clinice anterioare și care urmează ultimei menstrue pentru a defini etapele perimenopauzei.⁽¹⁷⁾ Figura 5⁽²⁰⁾

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable Low Low	↑ Variable Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely			Increasing symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated
 **Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Figura 5. Criterii STRAW perimenopauză

Conform criteriilor STRAW⁽²⁰⁾ putem împărți perimenopauza în două faze de durată variabilă :

- o primă fază cu cicluri neregulate, scurtate, cu hiperestrogenie predominantă;
- a doua fază cu iregularități menstruale, cu sindrom hipoestrogenic predominant.

II.3.2.2.1 Prima fază : hiperestrogenie predominantă

Principalul criteriu pentru menopauza precoce e apariția neregularității ciclurilor, cu o diferență persistentă de cel puțin 7 zile în lungimea ciclurilor consecutive, sau lungimea ciclurilor mai mică de 25 zile sau mai mare de 35 zile.⁽²⁰⁾

Pe parcursul acestei faze observăm o alterare a fenomenelor de recrutare și dominantă foliculară. Epuizarea capitalului folicular și reducerea capacității celulelor granuloase de a

răspunde la FSH vor induce diminuarea progresivă a producției de inhibină B de către aceste celule.⁽¹¹⁾

Rezultă astfel o secreție crescută de FSH, care va avea mai multe consecințe :

- maturarea foliculului va fi accelerată și exagerată, cu o maturare simultană a mai multor foliculi, ducând la scurtarea ciclurilor. Acest fenomen va favoriza astfel formarea chisturilor ovariene⁽¹¹⁾;

- o creștere a nivelului de estradiol, de două ori mai mare decât normalul⁽²¹⁾ în fazele preovulatorie și luteală (din cauza acestei maturări multifoliculare), precum și o creștere a activității catalitice a aromatazei prezente în celulele granuloase (din cauza nivelului ridicat de FSH). Acestea vor fi la originea unei hiperestrogenii, a cărei manifestare clinică este sindromul premenstrual.⁽¹¹⁾

Hiperestrogenia se traduce deci prin mastodinii, senzație de umflare și balonare, o creștere de greutate prin retenție de apă și sare, precum și numeroase tulburări neuro -vegetative ca tulburările de tranzit, grețuri, astenie sau indispoziție. Se observă de asemenea în cursul acestui sindrom premenstrual exacerbarea cefaleei și a migrenelor, precum și apariția tulburărilor anxioase, chiar depresive. Aceste niveluri crescute de estrogeni pot fi la originea agravării patologiei ginecologice dependentă de estrogeni, ca hiperplazia de endometru.⁽¹¹⁾

Pe de altă parte, corpul galben survenit după ovulație e de mai proastă calitate și incapabil să secrete suficient progesteron. Apare astfel insuficiența luteală, care va agrava sindromul premenstrual și va conduce la variația lungimii ciclurilor, favorizând hiperplazia de endometru.⁽²⁰⁾

Se observă o creștere a colesterolului total și a LDL -colesterolului, corelată cu creșterea nivelului de FSH.⁽¹¹⁾

Repartiția țesutului adipos corporal va fi modificată, cu o tendință androgenă.⁽²⁰⁾

II.3.2.2.2 A doua fază : hipoestrogenie predominantă

Această neregularitate progresează spre perioade mai lungi de amenoree; când durează mai mult de 60 zile se trece în tranziția târzie a menopauzei⁽²⁰⁾, marcată de durata crescândă a amenoreei și fluctuații mai dramatice ale hormonilor.⁽¹⁷⁾

Numărul foliculilor devine critic și aceștia sunt din ce în ce mai rezistenți la gonadotropine, dar de manieră variabilă. Anumiți foliculi sunt incapabili să răspundă la FSH, în timp ce alții păstrează o lejeră sensibilitate, suficientă pentru a răspunde de manieră exagerată.

Lungimea ciclurilor devine atunci din ce în ce mai variabilă, după cum are loc sau nu o maturare foliculară. Observăm alternarea fazelor de hipofuncție ovariană cu faze de hiperstimulare endogenă a ovarelor.⁽¹¹⁾

• Faza hipofuncției ovariene

Manifestările vasomotorii sunt mai frecvente în perimenopauza tardivă, când ciclurile devin mai rare.⁽²⁰⁾

În timpul acestei faze apare o hipoestrogenie și sunt observate tulburări asemănătoare celor ale postmenopauzei, cum ar fi bufeuri de călduri asociate transpirațiilor nocturne, uscăciune vaginală acompaniată sau nu de dispareunie (dureri în timpul raporturilor sexuale), precum și tulburări ale somnului și dispoziției. Această diminuare a nivelurilor de estrogeni duce și la scăderea libidoului și o recrudescență a tulburărilor genito -urinare ca cistite sau prolaps. Este de asemenea responsabilă de o resorbție osoasă, conducând la pierdere osoasă, cu risc de osteoporoză în funcție de factorii de risc preexistenți.⁽¹¹⁾

• Faza de hiperstimulare endogenă a ovarelor

Unul sau mai mulți foliculi vor redeveni sensibili la FSH și vor scăpa fenomenului de atrezie. Vom avea astfel maturarea unuia sau mai multor foliculi asociată cu o hiperestrogenie, putând duce la ovulație. Aceste faze sunt din ce în ce mai rare, și sunt mai scurte, deoarece ovulația este de proastă calitate.⁽¹¹⁾⁽²⁰⁾

II.3.2.3 Diagnosticul perimenopauzei

Diagnosticul perimenopauzei este înainte de toate clinic.

Conform criteriilor STRAW, intrarea în perimenopauză nu necesită teste sangvine speciale. Cel mai fiabil mijloc de determinare este istoricul ciclurilor menstruale.⁽²⁰⁾

Practic întâlnim o femeie în jur de 40 - 45 ani, cu cicluri neregulate, câteodată scurte, câteodată lungi, cu un sindrom premenstrual și / sau semne ale carenței de estrogeni. Având în vedere haosul hormonal care are loc în această perioadă a vieții, nu există interes real de a efectua un dozaj hormonal al FSH și estradiol, acestea au o utilitate redusă pentru a pune un diagnostic.

Datele actuale arată creșterea în perimenopauză a FSH și scăderea inhibinei B, a estradiolului și a AMF (un nou marker - hormonul anti -mulerian, care evaluează rezerva ovariană). AMF este primul marker care se modifică, urmat de FSH și inhibina B.⁽²²⁾

II.3.3 Menopauza

II.3.3.1 Mecanisme hormonale

După cum am văzut, menopauza este un diagnostic retrospectiv, după 12 luni consecutive de amenoree.⁽¹⁶⁾

Este vorba de un fenomen natural fiziologic, dar poate fi și patologic sau chiar iatrogen, ca urmare a chimioterapiei de exemplu.

Menopauza se confirmă când stocul de foliculi e critic și nici un folicul nu mai ajunge la maturizare, scăzând secreția ovariană hormonală de estrogen și progesteron.⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Secreția hormonală nu e nulă la femeile aflate în menopauză. Toate acestea vor avea repercusiuni asupra axului hipotalamo -hipofizar, cu un nivel de LH care crește progresiv. Crește de asemenea secreția de GnRH din cauza ridicării retrocontrolului negativ exercitat de celulele granuloase asupra hipotalamusului, via inhibina B și estradiol. Din cauza creșterii amplitudinii și frecvenței pulsatile a GnRH, sinteza gonadotropinelor va fi crescută, putând fi multiplicată de 10 ori pentru FSH și de 3 ori pentru LH, prin comparație cu cea a femeilor încă în activitate genitală.

Nivelul de 17β -estradiol scade semnificativ, iar progesteronul va coborî la un nivel de 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Ovulația nemaiaivând loc, nu mai există corp galben care să sintetizeze progesteron, originea acestuia este doar suprarenaliană. Celulele tecale și ale corticosuprarenalei vor continua să secrete androgeni, în special $\Delta 4$ -androstendion, care se va transforma prin aromatizare în țesutul gras periferic, piele sau ficat, în estronă. Estrona, chiar dacă este un hormon slab, va fi parțial convertit în 17β -estradiol în anumite tesuturi (sân, uter) prin intermediul unei sulfataze și a 17β -hidroxisteroid dehidrogenază. Aceste mecanisme permit explicarea persistenței unei impregnări estrogenice la femeia în menopauză.⁽²⁵⁾

II.3.3.2 Diagnostic și tablou clinic

Manifestările menopauzei sunt consecința îmbătrânirii și disfuncției ovarului și a suprarenalei (adrenopauza) care se instalează treptat și care în raport cu particularitățile persoanei determină intensitatea simptomatologiei și afectările organice.⁽³⁾

Diagnosticul menopauzei, al tulburărilor ei, se stabilește pe baza următoarelor criterii clinice⁽³⁾ :

- vârsta pacientei : 40 - 55 ani;
- amenoree de minim un an;
- existența sindromului climacteric : valuri de caldură (la 75 - 80% din femei), transpirații, insomnie (la 40 - 50% din cazuri), iritabilitate;
- manifestări ale sindromului genito -urinar (SGU) (uscăciune vaginală - la o treime din cazuri);
- scăderea libidoului, apariția dispareuniei (la aproximativ 40% femei);
- suferințe osteo -articulare;
- tulburări ale dispoziției, memoriei și cogniției;
- examenul clinic general - talie, greutate, tensiune arterială, alura ventriculară.

Acest context clinic nu impune dozări hormonale pentru dovedirea scăderii estrogenilor și creșterea FSH-ului.⁽³⁾

Ceea ce se va face este testul la progesteron. Acest test implică luarea unui progestativ timp de 10 zile / lună, 3 luni consecutiv. Această administrare nu va produce nici o sângerare la femeia în menopauză, datorită hipoestrogeniei instalate.⁽¹¹⁾

În cazul pacientelor hysterectomizate sau care au oprit CO, se vor doza FSH și 17β-estradiol. În caz de menopauză FSH va depăși 20mUI/ml, iar 17β-estradiol va fi sub 50pg/ml.⁽¹¹⁾

Dacă pacienta dorește să recurgă la tratament hormonal substitutiv, va fi necesar un bilanț biologic pentru a evalua raportul între riscuri și beneficii (THM interferează cu BCV, cu coagularea, cu funcția hepatică și crește riscul neoplaziilor estrogeno -dependente).⁽³⁾

Acest bilanț va evalua⁽¹¹⁾ :

- glicemia;
- lipidograma (colesterol total, HDL și LDL -colesterol, trigliceride)
- funcția hepatică;
- coagulograma;
- citologia cervico-vaginală, ecografie pelvină;
- mamografia ambilor sâni și axile;
- EKG, factori de risc cardio -vasculari;

- densitate minerală osoasă, factori de risc pentru osteoporoză.

II.3 Manifestările menopauzei pe termen scurt și pe termen lung

Diminuarea secreției hormonale, în special hipoestrogenia, va avea un răsunet asupra a numeroase țesuturi la femeia în menopauză.⁽¹¹⁾

II.3.1 Manifestări pe termen scurt - tulburările climaterice

Climateriul corespunde ansamblului de simptome cauzate de carența de estrogeni survenită la menopauză. Intensitatea și numărul acestor simptome variază de la o femeie la alta, unele femei fiind foarte simptomatice, altele complet asimptomatice. Aceste tulburări nu sunt grave, dar pot fi foarte incomode.⁽¹¹⁾

II.3.1.1 Manifestări vaso -motorii : bufeurile de călduri și transpirațiile

Sunt cele mai frecvent evocate de femeile în menopauză, apărând în 75% - 80% din cazuri.⁽³⁾ Bufeurile de călduri se manifestă printr-o senzație de caldură apărută la nivelul feței și gâtului, care se extinde apoi la umeri și torace. Pot fi câteodată însoțite de tulburări vasomotorii de tip roseață și transpirații intense. Aceste fenomene sunt scurte dar intense și apar cel mai frecvent noaptea, putând duce la insomnii.⁽¹¹⁾

Simptomele vasomotorii apar la multe femei cu mulți ani anterior ultimei menstrue, din anii perimenopauzei, din perioada tranziției la menopauză, fiind înregistrate pe o durată medie de 7,4 ani, cu o persistență de aproximativ 4,5 ani după ultima menstră, având o durată mai mare la afro -americane - Study of Women's Health Across The Nation (SWAN), SUA (2015) - iar la 30% dintre femei sindromul persistă și peste 10 ani în forma moderată și severă.⁽³⁾ Mecanismul acestor tulburări rămâne greu de înțeles; este vorba de o disfuncție a termoreglării la nivelul SNC. Centrul termoreglării din hipotalamus este stimulat de activarea receptorului de neurokinina 3 și inhibat de feedback-ul negativ al estrogenului. Această balanță este perturbată în menopauză, producând simptomele vasomotorii.⁽²⁶⁾

II.3.1.2 Astenie și insomnia

Simptomele vaso -motorii se asociază cu tulburări ale somnului ce apar concomitent din perioada tranziției la menopauză, femeile având dificultăți legate de continuitatea somnului, cu afectarea calității vieții.⁽³⁾

Insomniile apar la 40 - 50% din cazuri.⁽³⁾

Femeia în menopauză descrie un sentiment de oboseală intensă și lipsa de tonus, epuizare fizică, dar și psihică (tulburari de memorie, confuzie, dificultăți de concentrare).⁽¹¹⁾

Această astenie poate fi de asemenea legată de un sindrom depresiv în momentul apariției carenței de estrogeni, fiind la originea unei demotivări, angoase, tristeți neobișnuite și proastă dispoziție.⁽¹¹⁾

II.3.1.3 Modificări ale dispoziției

Această perioadă a vieții este dificilă pentru femeie, pentru că este o reflectare a îmbătrânirii, o perioadă de bulversare familială, când femeia va face bilanțul vieții private și profesionale.⁽¹¹⁾

Modificările estetice pot altera percepția imaginii corporale și pot induce ideea că femeia devine mai puțin atractivă pentru partener. De asemenea, în această perioadă pot apărea tulburări ale dispoziției, iritabilitate, fatigabilitate (din cauza trezirilor nocturne cauzate de transpirații), chiar stare depresivă. O femeie din 3 raportează aceste simptome la menopauză.⁽¹¹⁾

Carența estrogenică are un impact cerebral direct, acționând în special asupra mediatorilor cerebrali (serotonina, dopamina). Dealtfel există o analogie chimică între anumiți antidepresori și estrogeni.⁽²⁷⁾

II.3.1.4 Manifestări articulare - artralgi, mialgii

Artralgiile contemporane instalării carenței estrogenice pot afecta toate articulațiile, dar mai frecvent afectează umerii, genunchii, spatele și degetele.

Mai mult de o femeie din 3 are aceste dureri, cu toate că 4 femei din 5 nu se plâng de ele înainte de menopauză.⁽¹¹⁾

Artralgiile se însoțesc frecvent de mialgii de intensitate și localizări variabile. Fiziologia acestor tulburări dureroase este incomplet cunoscută.⁽²⁸⁾

II.3.1.5 Atrofia vaginală, dispareunia și scăderea libidoului

Atrofia epitelului vaginal, scăderea vascularizației, alterarea musculaturii netede, scăderea colagenului și elastinei, pierderea terminațiilor nervoase sunt baza complicațiilor genitale, ce vor duce la o uscăciune vaginală, responsabilă de dispareunie, laxitate vaginală până la prolaps, scăderea libidoului și manifestări urinare de tip infecțios, tulburări de micțiune și de continență de tip „urge” (micțiuni frecvente și imperioase).⁽³⁾

Impregnarea estrogenică fiind stopată, flora Doderlein nu mai asigură protecție și pH -ul mucoasei crește, făcând-o mai sensibilă la infecții.⁽¹¹⁾

II.3.1.6 Creștere ponderală

Creșterea ponderală este o altă plângere importantă raportată de paciente în menopauză. Reducerea estrogenilor scade rata metabolică, rata în care organismul convertește energia stocată în energie de lucru.⁽²⁹⁾

Lipsa de estrogen determină organismul să folosească amidonul și zaharul în mod mai puțin eficient, ceea ce poate crește stocarea grăsimilor și face mai dificilă slăbirea.⁽²⁹⁾

Este legată și de creșterea aportului alimentar de glucide și lipide, în timp ce activitatea fizică scade. Creșterea grăsimii abdominale este legată de hipoestrogenie, carența de estrogeni inducând o redistribuire a grăsimii cu tendință androgenă.⁽¹¹⁾

II.3.1.7 Alterarea tegumentelor și fanerelor

Carența estrogenică este la originea uscăciunii pielii, datorată unei pierderi importante de colagen și a unei rarefieri a fibrelor elastice. Pielea este astfel mai subțire și își pierde elasticitatea. La nivel cutanat aceasta se traduce printr-o accentuare a ridurilor, o uscăciune și o piele subțire, fragilizată. Totuși nu trebuie să uităm că îmbătrânirea cutanată este de asemenea consecința îmbătrânirii crono -biologice intrinseci și a îmbătrânirii produsă de razele UV.⁽¹¹⁾

II.3. Manifestări pe termen lung

II.3.2.1 Osteoporoza

Osteoporoza este o maladie difuză a scheletului, caracterizată printr-o diminuare și o modificare a microarhitecturii osoase. Această transformare produce o fragilitate excesivă a osului, expus unui risc crescut de fractură. Fracturile osteoporotice sunt mai degrabă fracturi vertebrale, ale extremității inferioare a antebrațului, ale extremității superioare a femurului și ale extremității superioare a humerusului sau ale coastelor. Țesutul osos se reînnoiește permanent de-a lungul întregii vieți, proces numit *remodelare osoasă*. Soliditatea osului necesită un echilibru între acțiunea osteoblastelor, care solidifică osul și osteoclastele, care îl fragilizează prin intermediul resorbției osoase.⁽¹¹⁾

Osteoporoza poate fi primară - osteoporoza postmenopauzală (tip I) și senilă (tip II), sau secundară unei stări patologice sau unui tratament.

Osteoporoza este definită prin diminuarea valorii de densitate minerală osoasă (DMO) de mai mult de 2,5 deviații standard de la valoarea maximă a adultului tânăr - scor $T < -2,5$. Densitatea minerală osoasă se apreciază prin absorțiometrie bifotonică (DXA) la nivelul vertebrelor lombare (pe baza a cel puțin 2 vertebre adiacente), col femural sau șold. Pentru un scor T între -2,5 și -1 vorbim de osteopenie.⁽³⁰⁾ Carența de estrogeni produce o hiperactivitate a osteoclastelor și deci o demineralizare osoasă. De fapt, resorbția osoasă devine mai importantă decât formarea osoasă pe calea osteoblastelor.⁽³¹⁾

Oprirea secreției ovariene va accelera procesul de osteopenie în debut de menopauză.

La menopauză, pierderea de os este mai mare decât osteoformarea datorită scăderii estrogenilor, ceea ce determină ca frecvența secvențelor osteoresorbție - osteoformare să fie crescută și în dauna cantității de os nou, scade densitatea osoasă cu aproximativ 2% în fiecare an din primii 5 ani postmenopauză, apoi cu 1% pe an până la sfârșitul vieții și apar osteopenia, apoi osteoporoza, cu schimbarea arhitecturii osoase și cu creșterea riscului fracturar.⁽³⁾ Pe această bază, până la 70% din femeile peste 80 ani suferă de osteoporoză.

Peste vârsta de 50 ani o femeie din 3 are o fractură de os osteoporotic de-a lungul vieții și o femeie din 3 cu fractură de șold moare la 6 luni după accident prin complicațiile ei.⁽³⁾

Peak-ul de masă osoasă este normal atins la 30 ani, cu 90% realizat la 18 ani, fiind condiționat genetic la 60 - 70% din femei.⁽³⁾

Mai mulți factori vor influența pierderea osoasă⁽¹¹⁾ :

- cu cât femeia este mai tânără, cu atât riscul de osteoporoză e mai mare;

- rezervele adipoase exercită un efect protector, grație transformării periferice a androgenilor în estrogeni și prin amortizarea șocurilor în caz de cădere;
- fumatul va crește pierderea osoasă precum și riscul relativ de fracturi după menopauză;
- sedentarismul agravează osteoporoza, la fel și deficitul de aport alimentar în calciu, vitamine și proteine;
- factorii genetici vor avea influența asupra pierderii osoase.

Femeile sănătoase la vârsta premenopauzei pierd anual 0,25 - 1% din IMO (indicele de masa osoasă) după ce și-au atins peak-ul osos, fără a se discuta un risc de fractură la femeile sănătoase; femeile cu fracturi la premenopauză au un risc fracturar crescut de 1,5 - 3 ori la postmenopauză față de cele fără fracturi la premenopauză.⁽³⁾

În toate cazurile, căutarea factorilor de risc și densitometria osoasă trebuie să facă parte din evaluarea femeii în menopauză pentru precizarea gradului și riscului de osteoporoză.⁽¹¹⁾

II.3.2.2 Boala cardiovasculară

Boala cardiovasculară (BCV) este prima cauză de mortalitate și morbiditate în multe din țările lumii, fiind și în România răspunzătoare de 60% dintre decesele populației.⁽³⁾

Cu toate că înainte de menopauză femeia e mai puțin subiectul accidentelor vasculare cerebrale decât bărbatul, incidența maladiilor cardio-vasculare constatate la femeie în menopauză egalează și apoi depășește pe cea a bărbaților de aceeași vârstă.⁽¹¹⁾

Debutul bolii coronariene apare de obicei cu 10 - 20 ani mai târziu la femei decât la bărbați, iar creșterea riscului de boală coronariană la femei este legată de debutul menopauzei.⁽³⁾

Deși în mod eronat în trecut a fost considerată "boala bărbaților", boala coronariană este principalul ucigaș al femeilor la menopauză în întreaga lume.⁽³⁾

În menopauză se descriu o serie de modificări metabolice, care constituie componentele unui presupus sindrom metabolic menopauzal, în care se menționează modificări lipoproteice, glucidice și de coagulare⁽³⁾ :

- creșterea concentrației serice a trigliceridelor și scăderea eliminării lor;
- creșterea concentrației serice a LDL -colesterolului cu creșterea particulelor mici dense de LDL -colesterol, scăderea concentrației serice a HDL -colesterolului;
- creșterea concentrației insulinei cu scăderea eliminării ei și a secreției pancreatice de insulină, situații ce generează insulino -resistența (situație progresiv agravată prin scăderea nivelului estrogenilor paralel cu avansarea în vârstă și cu creșterea ponderală);

- creșterea acidului uric;

- creșterea fibrinogenului, factorului VII și VIIC, scăderea activității antitrombinei III, creșterea inhibitorului activatorului plasminogenului - 1 (PAI-1), modificări care se asociază cu creșterea adipozității centrale, situație asemănătoare celei masculine.⁽³⁾

Aceste modificări se constituie într-o situație cât se poate de favorabilă dezvoltării aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și sunt asemănătoare sindromului X, descris ca o asociere de 3 boli majore (diabet zaharat non -insulinodependent, hipertensiune esențială, boală arterială coronariană, unite prin insulino -rezistență).⁽³⁾

Carența de estrogeni va fi de asemenea la originea accelerării dezvoltării plăcii de aterom.

Estrogenii în doza fiziologică vor inhiba proliferarea celulelor musculare netede care intervin în diferitele stadii ale procesului ateromat, participând la reacția inflamatorie inițială, apoi la stabilizarea plăcii.⁽¹¹⁾

Celulele endoteliale sunt principala țintă a estrogenilor în termeni de vasculoprotecție. De fapt ele permit :

- potențarea producției de monoxid de azot, puternic vasodilatator și antiagregant plachetar;⁽¹¹⁾⁽³²⁾

- reendotelizare rapidă după un traumatism;⁽¹¹⁾⁽³³⁾

- inhibarea exprimării endoteliale a moleculelor de aderență leucocitară, responsabile de recrutarea celulelor inflamatorii în cursul formării inițiale a plăcii de aterom;⁽¹¹⁾⁽³²⁾

- un efect anti -apoptotic al celulelor endoteliale.⁽¹¹⁾

Carența estrogenică va diminua deci aceste acțiuni vaso -protectoare.⁽¹¹⁾

II.3.2..3 Funcția cognitivă

Depresia și cogniția sunt conectate de mulți ani cu statusul hipoestrogenic într-un continuum al creierului, de la sindromul premenstrual la menopauză.⁽³⁾

După menopauză este observată o degradare a funcțiilor cognitive, în special dificultății de memorie, diminuarea performanțelor verbale, și mai mult a raționamentului abstract. Legătura de cauzalitate între îmbătrânire și carența de estrogeni rămâne dificil de stabilit.⁽¹¹⁾

În America de Nord, 7 - 8% din femeile de 75 până la 84 de ani suferă de demență, femeile la postmenopauză având un risc pentru boala Alzheimer de 1,4 - 3 ori mai mare decât bărbații.⁽³⁾

Anumite studii sugerează că perimenopauza este un moment critic când creierul sănătos al femeii atinge un statut hipometabolic și oxidativ. De aici va rezulta un deficit de producție de energie și o scădere a activității anti -oxidante, putând accelera leziunile neurologice și crește riscul de dezvoltare a patologiei neurodegenerative ca maladia Alzheimer.⁽³⁴⁾

O altă ipoteză este că o duplicare alternativă a ARN ce codează receptorii de estrogeni va fi redusă în creierul persoanelor atinse de Alzheimer, cu atât mai mult la femei. O incidență crescută a izoformei del.7 dominant negativ în creierul persoanelor în vârstă sugerează o diminuare a sensibilității receptorilor de estrogeni, și deci o perturbare în semnalizarea estrogenică.⁽³⁵⁾

Mecanismele rămân totuși necunoscute.

III.TRATAMENTUL MENOPAUIZEI

III.1 Tratamentul hormonal al menopauzei

III.1.1 Definiție

Tratamentul hormonal al menopauzei -THM - este un tratament ce se adresează consecințelor carenței estrogenice. Principiul acestei terapii se bazează pe administrarea hormonilor estrogeni asociați sau nu cu un progestativ.⁽¹¹⁾

În procesul de stabilire a terapiei trebuie să se țină cont de următorii factori⁽³⁾ :

- istoric;
- evaluare și diagnostic;
- riscurile;
- beneficiile terapiei propuse.

Se recomandă să se inițieze THM în așa numita perioadă de „**fereastră de oportunitate**”, care începe din perioada de tranziție la menopauză, când apare simptomatologia vaso - motorie și când boala cardio -vasculară este subclinică.⁽³⁾

În acest sens timing-ul este esențial, adică efectuarea intervenției terapeutice anterior instalării unor leziuni asupra cărora terapia are mai multe riscuri decât beneficii. Se apreciază că la femeia în menopauză naturală vârsta optimă de administrare a terapiei hormonale este între 50 și 59 ani, unde riscul absolut este mic.⁽³⁾

Datele cumulate din studii au demonstrat clar că există două categorii populaționale feminine după răspunsul la THM în raport cu timing-ul inițierii terapiei relativ la vârstă și / sau timpul de la instalarea menopauzei. Femeile mai tinere, de până la 60 ani au beneficii clare de la THM dacă se inițiază terapia în apropierea debutului menopauzei (< 10 ani de la debutul menopauzei), pe când femeile mai vârstnice (> 60 ani) sau cu interval mai lung de la debutul menopauzei (> 20 ani de la debutul menopauzei) când încep THM nu au beneficii sau au posibile efecte adverse.⁽³⁾

De la publicarea rezultatelor ambelor ramuri ale WHI (2002, 2004)⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ se apreciază că în general riscurile folosirii pe termen lung a THM depășesc beneficiile. După revederea datelor WHI și a altor studii s-a sugerat o durată de 5 ani și să nu se depășească vârsta de 60 ani, deși simptomatologia vaso -motorie poate dura, după cum s-a menționat anterior, 7,4 ani.⁽³⁾

III.1.2 Indicațiile THM conform ghidului Societății de Obstetrică și Ginecologie din Romania (SOGR)

Indicațiile terapiei hormonale sunt :

- bufeurile de caldură moderate și severe sau alte simptome vasomotorii - terapia sistemică este de prima intenție, aceasta eliminând complet SVM la 80% cazuri și reducând frecvența și intensitatea sindromului la restul femeilor.⁽³⁾

THM trebuie administrată în cea mai redusă doză și pentru intervalul cel mai scurt necesar controlului simptomelor (oral 17-beta estradiol 0,5 mg/zi sau transdermic 0,025 mg estradiol/zi).⁽³⁾

- pacientelor tinere cu menopauză prematură (≤ 40 ani), THM li se va administra până la vârsta menopauzei (51 - 52 ani).⁽³⁾

- sindrom genito-urinar - prin terapia locală⁽³⁾

- în scopul prevenirii osteoporozei și reducerii riscului de apariție a fracturilor (THM s-a dovedit eficientă pentru osteoporoză, în creșterea densității osoase și reducerii fracturilor. La femei sub 40 ani cu menopauză prematură folosirea THM se recomandă pentru tratamentul osteoporozei secundare, în special cea după terapii cu glucocorticoizi pentru LES, aceasta fiind superioară terapiei cu calcitriol sau asociat cu terapiile specifice ale osteoporozei stabilite cu medicul endocrinolog)⁽³⁾

* Boala cardio -vasculară nu este indicație pentru THM. THM se va prescrie la femeile aflate în primii 5 ani după 50 ani, care nu au leziuni ateromatoase instalate. Studiile recente arată

că la femei în primii 6 ani de la debutul menopauzei, THM încetinește semnificativ progresia aterosclerozei (apreciată prin raportul intima / medie pe artera carotidă internă) la femei tratate cu 17β-estradiol (1 mg/zi), cu sau fără progesteron micronizat vaginal gel 4% (45 mg/zi x 10 zile / lună), ceea ce nu se întâmplă la femei aflate de 10 ani în menopauză.⁽³⁾

* Sindroamele depresive și alterarea cogniției nu reprezintă indicație pentru THM ca primă linie de tratament. Deși THM s-a dovedit eficientă pentru femei cu sindroame depresive, cu alterarea cogniției, terapia de primă linie este cea recomandată de medicul psiholog / neurolog; THM este preventivă sau adjuvantă la cazuri cu boala instalată.⁽³⁾

* Poate fi indicată THM pentru modificările de comportament - labilitate emoțională / depresie, fie ca monoterapie, fie în asociere cu un antidepresiv cum ar fi un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS). La femei în perioada tranziției la menopauză apar labilitatea comportamentală și depresia, care se agravează paralel cu reducerea nivelului estrogenic, iar THM este apreciată cu potențial efect favorabil.⁽³⁾

* Poate fi indicată THM pentru ameliorarea durerilor articulare, fapt reieșit din WHI.⁽³⁾

III.1.3 Contraindicațiile THM conform ghidului Societății de Obstetrică și Ginecologie din Romania (SOGR)

III.1.3.1 Contraindicații absolute⁽³⁾

Trebuie contraindicat THM, chiar dacă au valuri de caldură intolerabile, femeilor cu :

- sângerări vaginale neexplicate;
- boli hepatice active;
- tromboze active / istoric de tromboze venoase profunde sau pulmonare;
- boală cardiovasculară diagnosticată;
- lupus eritematos diseminat;
- femei cu antecedente de cancer mamar;
- femei cu melanom malign actual / istoric de melanom malign;
- istoric de cancer endometrial stadiul ≥ II, sau stadiul I cu invazie profundă sau ganglioni pozitivi; se poate folosi în cazul unei femei cu istoric de stadiul I fără invazie endometrială sau miometrială.

III.1.3.2 Contraindicații relative⁽³⁾

Deoarece terapia hormonală la menopauză interferă cu patologia cardiovasculară, hepatică și crește riscul neoplaziilor mamare, acestea sunt reprezentate de :

- boli active ale veziculei biliare;
- istoric de migrene;
- creșterea trigliceridelor serice;
- istoric puternic de cancer de sân (mai mult decât un caz la rude grad I);
- istoric de fibroame;
- hiperplazie atipică ductală mamară.

III.1.4 Preparate folosite

III.1.4.1 Estrogenii⁽³⁸⁾

Tratamentul de referință este 17 β -estradiol, un estrogen natural a cărui moleculă este identică cu cea a estrogenului endogen.

Poate fi administrat oral; transdermic - gel, platură, spray; implant subcutan; vaginal : estriol, estradiol.⁽³⁾

În SUA molecula cea mai utilizată rămâne estrogenul ecvin conjugat, implicat în majoritatea studiilor epidemiologice americane și internațional (ex. WHI).

Conform datelor din literatură, calea cea mai sigură de administrare în ceea ce privește riscul trombo-embolic este cea cutanată. Doza zilnică de 17 β -estradiol ce asigură prevenirea osteoporozei este de 1 -2 mg/zi pe cale orală sau 50 -100 μ g/zi pe cale transdermică.

Ajustarea posologiei se face pentru a limita efectele nedorite ale tratamentului (mastodinie, iritabilitate în caz de supradozare; bufeuri de călduri, astenie, uscăciune vaginală în caz de subdozare). Obiectivul este acela de a administra doza minimă eficientă pentru o durată cât mai scurtă posibil.

Estrogenul se administrează în mod obișnuit minim 25 zile pe lună, câteodată continuu.

Asocierea cu un progestativ este obligatorie pentru a preveni riscul de hiperplazie de endometru și deci cancer de endometru, cu excepția pacientelor histerectomizate.

III.1.4.2 Progestativele⁽³⁸⁾

Progestativele se asociază obligatoriu estrogenoterapiei în cazul pacientelor non - histerectomizate, cel puțin 12 zile pe lună pentru a evita riscul de cancer de endometru. Produsele utilizate în mod obișnuit sunt progesteronul natural micronizat și progestativele de sinteza derivate din 17- OH- progesteron: norpregnanii și pregnanii. Progestativele derivate din 19 -nortestosteron trebuiesc evitate din cauza efectului androgenic, putând cauza perturbări metabolice: intoleranță la glucoză, creștere în greutate. Se pot administra oral; vaginal; sistem intrauterin cu progestativ / progesteron.⁽³⁾

III.1.4.3 Scheme de administrare⁽³⁸⁾

III.1.4.3.1 Scheme secvențiale (cu hemoragie de privare)

După modul de administrare al progestativului schema de administrare este secvențială sau combinată.

În **schema secvențială discontinuă** tratamentul estrogenic se face de manieră discontinuă, 25 zile pe lună, și se asociază un progestativ pentru minim ultimele 12 zile. În general apare o sângerare de privare la 2 - 3 zile după terminarea tratamentului în a 25 -a zi.

În **schema secvențială continuă** estrogenul se administrează continuu, asociat cu un progestativ pentru minim ultimele 12 zile. Hemoragia de privare după oprirea progestativului este inconstantă cu această schemă.

III.1.4.3.2 Scheme combinate (fără hemoragie de privare)

În **schema combinată discontinuă** estrogenul și progestativul sunt administrate simultan din prima zi a lunii până în ziua 25, apoi reluate. Nu apare hemoragie de privare cu această schemă, dar pot apare spotting-uri.

În **schema combinată continuă** estrogenul și progestativele sunt luate fără întrerupere; în această schemă doza de progestativ este redusă la jumătate comparativ cu schemele discontinue.

III.1.4.3.3. Alegerea între terapia secvențială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estroprogestative / estro-progestronic⁽³⁾

* Medicul trebuie să aleagă pentru femeile **cu uter intact cu amenoree de 1 an până la 2 ani** preparate pentru **administrare secvențială** :

- estrogeni de administrare orală 21 - 28 zile + progestativ 10 - 14 zile;
- estrogeni de administrare orală 21 - 28 zile + progesteron micronizat / retroprogesteron 10 - 14 zile administrat oral;
- estrogeni de administrare orală 21 - 28 zile + progesteron micronizat vaginal 10 - 14 zile;
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progestativ 10 - 14 zile;
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progesteron micronizat / retroprogesteron 10 - 14 zile administrat ora;
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progesteron micronizat vaginal 10 - 14 zile.

* Medicul trebuie să aleagă pentru femeile **cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani** preparate pentru **administrare continuu – combinată** :

- estrogeni naturali de administrare orală + progestativ / zilnic x 28 zile;
- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat / retroprogesteron administrat oral / zilnic x 28 zile;
- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat vaginal / zilnic x 28 zile;
- estrogeni naturali de administrare transdermică + progestativ / zilnic x 28 zile;
- estrogeni naturali de administrare transdermică 28 zile + progesteron micronizat / retroprogesteron zilnic x 28 zile.

* Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză **histerectomizate** terapie numai cu **estrogeni**.

* Medicul trebuie să trateze femeile la menopauză cu **acuze urogenitale** prin terapie **estrogenică locală** nebalansată cu progesteron / progestative : vaginal: estriol, estradiol .

III.1.5 Tratamente alternative

Pentru pacientele cu sindrom climacteric care nu doresc THM există o serie de alternative :

- **STEAR** (regulatorul selectiv al activității tisulare estrogenice tibolon) - (Livial) (considerat de unii cercetători în cadrul THM deoarece combină activitate estrogenică, progesterică și are o slabă acțiune androgenică); aparține familiei 19 -norsteroidilor; comprimatele de 2,5mg trebuie luate zilnic și continuu. Principalele efecte nedorite sunt : migrene, tulburări vizuale, tulburări gastro -intestinale, edeme, vertij, creștere ponderală, acnee, hirsutism, căderea părului, modificarea libidoului, prurit.⁽³⁾
- **SERM** (modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici) - raloxifen ; se definesc ca având efecte estrogenice agonice pe unul sau mai multe țesuturi, pe care se dorește acest efect : os, sistem cardio -vascular, ficat și efecte estrogenice antagonice și / sau minim agoniste pe sân și uter.⁽³⁹⁾
- fitoestrogeni - estrogeni derivați din plante, ce se leagă și activează receptorii estrogenici α și β , având efecte estrogenice și antiestrogenice. Includ isoflavonele derivate de soia sau de trifoi, lignani și cumestani⁽³⁾;
- antidepresive - venlafaxina (37,5 - 75 mg/zi), paroxetina (12,5 - 25mg/zi) sau fluoxetina (20 mg/zi). Dacă nu există contraindicații, antidepresivele pot fi administrate femeilor cu valuri de căldură ce nu doresc sau nu pot fi tratate hormonal, inclusiv cele cu cancer de sân în antecedente. Aceste medicamente se pot folosi și în controlul tulburărilor de dispoziție - ex : depresia⁽³⁾;
- agoniști alfa 2 adrenergici: clonidină oral (0,1 sau 0,2 mg/zi). Se poate folosi în controlul simptomelor vaso -motorii, deși cu mai puțină eficiență decât noile antidepresive. Doza inițială este de 0,05 mg x 2/zi, dar unele femei necesită cel puțin 0,1 mg x 2/zi.⁽³⁾

III.1.6 Recomandări

Pe lângă tratamentul hormonal sau nehormonal al menopauzei se recomandă o serie de reguli ce privesc schimbarea modului de viață :

- oprirea fumatului;
- limitarea consumului de alcool;
- exerciții fizice regulate (exerciții moderate 20 - 30 minute/zi)⁽⁴⁰⁾;
- menținerea greutății ideale (reducerea aportului caloric cu 400 - 600 calorii/zi)⁽⁴⁰⁾;
- consum adecvat de calciu și vitamina D (femeia în menopauză trebuie să consume zilnic 1200 mg calciu din dietă plus suplimente și cel puțin 800 UI -20 micrograme vitamina D.⁽⁴¹⁾

Numeroase studii, în special studiul WHI din 2002, au alarmat mediul medical față de pericolul pe care îl poate reprezenta THM. Aceste studii au pus în evidență o creștere a riscului cardio -vascular, în particular ischemic, arterial sau venos, precum și riscul de cancer de sân și probabil de ovar, asociate THM estro -progestativ. Anumite date sugerează că riscul de cancer de sân ar depinde de natura progestativului asociat estrogenilor și ar fi notabil mai scăzut cu progesteronul natural și didrogesteronul. Din acest motiv indicațiile THM și decizia de a iniția un THM trebuie să fie individualizată și să țină cont de tulburările resimțite și de riscuri. Pacienta trebuie clar informată.

Medicul trebuie să administreze THM în cea mai redusă doză pentru controlul simptomelor.⁽³⁾

Medicul trebuie să reevalueze necesitatea continuării THM la intervale de 6 - 12 luni.⁽³⁾

Timpul maxim admis pentru THM sistemică este de 5 ani, fără să depășească vârsta de 60 ani.⁽³⁾

BIBLIOGRAFIE

1. Te Velde, E.R. and Pearson, P.L. (2002) The variability of female reproductive ageing Hum. Reprod. Update., 8, 141-154.
2. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Citkova R, de Muinck Keizer- Schrama S, Hegervorst E, Jansen E, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N- European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016; 31:926-937
3. <https://sogr.ro/wp-content/uploads/2019/06/31.-Terapia-menopauzei.pdf>
4. Nicolae Crișan, Dimitrie Nanu - "Ginecologie", Editura Știința și Tehnica, București, 1995
5. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30148641> (Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web site.<http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013.)
6. https://medsphere.files.wordpress.com/2017/09/menstrual_cycle_diagram.png?w=580 7. Dhanalakshmi K. Thiyagarajan; Hajira Basit; Rebecca Jeanmonod. Physiology, Menstrual Cycle, StatPearls Publishing; 2019 Jan-

7. Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. [Updated 2019 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
8. Häggström M, Richfield D (2014). "Diagram of the pathways of human steroidogenesis". *WikiJournal of Medicine*.1(1).doi:10.15347/wjm/2014.005. ISSN 2002-4436.
9. H. J. T. Coelingh Bennink, C. F. Holinka & E. Diczfalussy, Estetrol review: profile and potential clinical applications *Climacteric*. 2008;11 Suppl 1:47-58. doi: 1080/13697130802073425.
10. <https://www.britannica.com/science/estrogen#ref285572>
11. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01284218/document>
12. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000041047.50799.E2>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4335177/>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245250/> Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review, P.-A. Regidor
15. Shao-Yao Ying Inhibins and Activins: Chemical Properties and Biological Activity First Published December 1, 1987 <https://doi.org/10.3181/00379727-186-42611A>
16. World Health Organization Scientific Group. Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. WHO Technical Report Series 866.
17. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) *Climacteric*. 2001;4(4):267-272.
18. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Citkova R, de Muinck Keizer Schrama S, Hegervorst E, Jansen E, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N- European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31:926-937
19. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging
20. <https://www.menopause.org.au/hp/information-sheets/1057-perimenopause>
21. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50-9.
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823936/>: Su, H. I., & Freeman, E. W. (2009). Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva ginecologica*, 61(6), 483-489.

23. Sievert, Lynnette Leidy (2006). *Menopause: a biocultural perspective* ([Online-Ausg.] ed.). New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press. p.81. ISBN 9780813538563 . Archived from the original on 10 September 2017.
24. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. 28 June 2013. Archived from the original on 2 April 2015. Retrieved 8 March 2015.
25. Andrea L. Sikon Holly L. Thacker , Chapter 16 - Menopaus, General Gynecology, 2007, Pages 383-407
26. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, Hoveyda HR, Fraser G, Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial, *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5893-5905. doi: 10.1210/jc.2019-00677.
27. Drapier-Faure E, Jamin C, 2003, La menopause
28. Magliano M, Menopausal arthralgia: Fact or fiction, *Maturitas.* 2010 Sep;67(1):29-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.04.009.
29. <https://www.webmd.com/menopause/guide/menopause-weight-gain-and-exercise-tips#1>
30. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000 : Geneva, Switzerland) (2003). *Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group* (PDF). pp. 7, 31. ISBN 978-9241209212. (PDF) from the original on 16 July 2007.
31. Wu S, Liu Y, Zhang L, Han Y, Lin Y, Deng HW (2013). "Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis". *Genome Medicine.* 5(5): 44. doi :10.1186/gm448 PMC 3706967. PMID. 23731620
32. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1801-1811 .CrossrefMedlineGoogle Scholar
33. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation.* 1997; 95: 1768-1772. CrossrefMedlineGoogle Scholar
34. Mao Z., Zhao L., Yao J., et al. , « Effects of age and reproductive status on gene expression in the female hippocampus », 2012, *Alzheimer's & Dementia*, vol 8, 4, pp. P305
35. Ishunina T, « Estrogen receptor-alpha in the Alzheimer's disease brain », 2011, *Alzheimer's & Dementia*, vol 7, 4, pp. S685-S686

36. Roussouw JE, Prentice RL et al (2002) - Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. JAMA: 288: 321- 333
37. The Women's Health Initiative Steering Committee (2004)- Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA; 291:1701-1712.
- 38 .Nouhad Benchorba ,Les médecins généralistes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause : leurs représentations sur les risques et bénéfices du traitement ,<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01929853/document>
39. Genazzani AR, Gambacciani M. Selective estrogen receptor modulators:new option for postmenopausal women. In Coutinho M, Spinola P. Reproductive Medicine. The Parthenon Publishing Group, NY,1999;328-343
40. <https://www.healthline.com/health/menopause#home-remedies>
41. <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-for-bone-health-beyond-the-basics>