

**menopausa**

Dal sito: [www.slideplayer.it](http://www.slideplayer.it)  
Con piccole correzioni e aggiunte

# **MENOPAUSA**

**cessazione permanente  
del ciclo mestruale  
derivante dall'esaurimento  
dell'attività follicolare ovarica  
(menopausa spontanea)**

# **MENOPAUSA**

## **DIAGNOSI:**

**retrospettiva,**

**dopo 12 mesi consecutivi di**

**amenorrea**

**(amenorrea fisiologica, per la quale**

**non sia stata evidenziata un'altra**

**causa determinante)**

# **MENOPAUSA**

## **INSORGENZA:**

**eta' media**

**tra 50 - 51 anni**

***(intervallo tra 40 e 56 anni)***

# **MENOPAUSA INDOTTA**

## **CAUSE NON FISIOLOGICHE**

- **rimozione chirurgica di entrambe le ovaie (con o senza isterectomia)**
- **soppressione iatrogena della funzione ovarica (chemioterapia o radiazioni)**

# **MENOPAUSA PRECOCE**

**comparsa (prematura)  
dell'ultima mestruazione  
prima dei 40 anni**

# **PRE- MENOPAUSA**

**Fase che precede la menopausa di circa 10 anni, si verifica tra i 40 ed i 55 anni, in cui si instaura la transizione dalla regolare ciclicità della donna verso:**

- comparsa di cicli irregolari**
- crescenti periodi di amenorrea**

**e che si conclude con l'ultima mestruazione**

# **POST- MENOPAUSA**

**periodo di vita compreso tra  
l'avvento della menopausa e  
l'inizio della senilità (65 anni)**

# **PERI- MENOPAUSA**

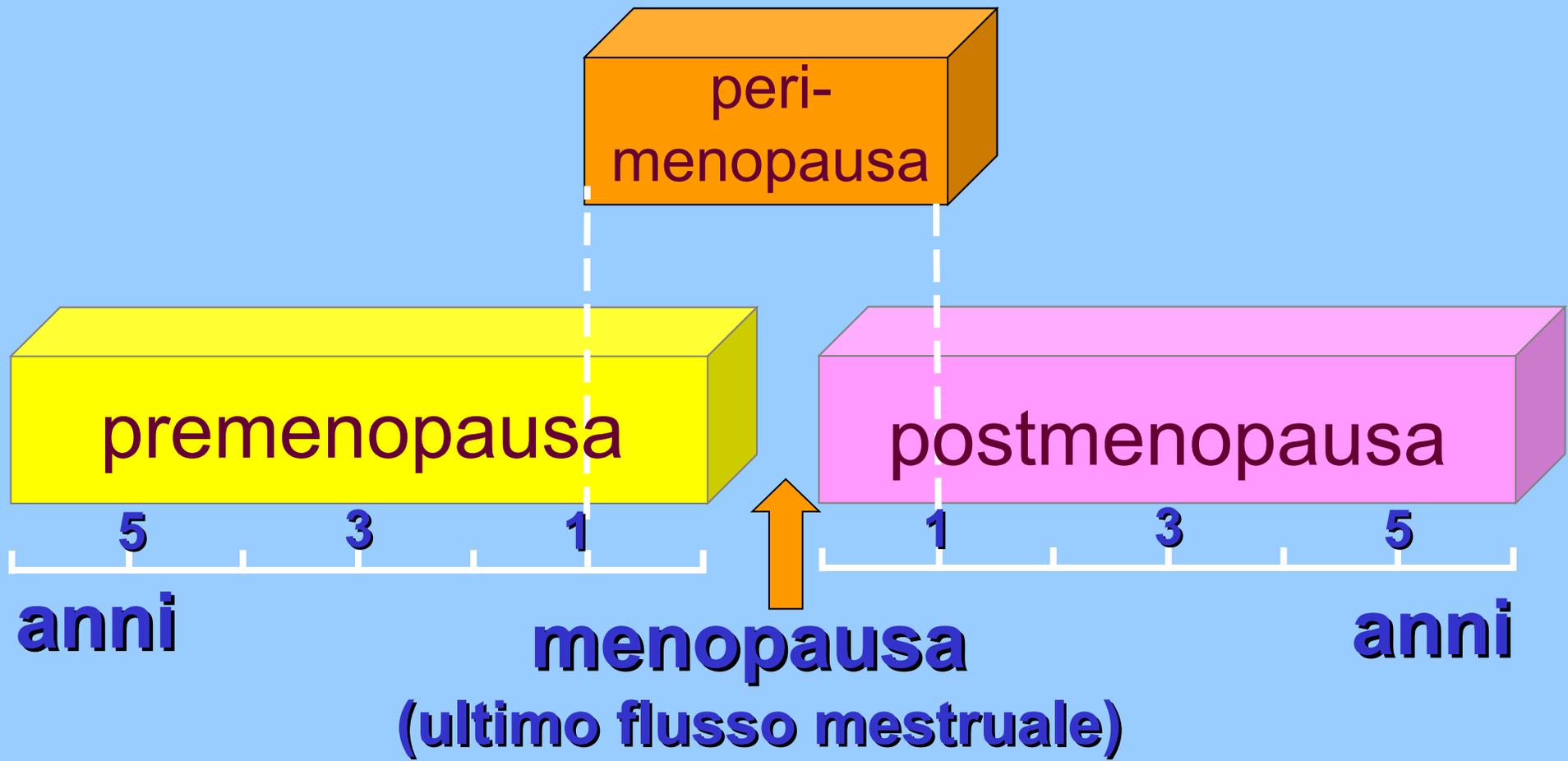
**periodo che inizia con la comparsa  
di sintomi e/o segni,  
si estende fino al primo anno  
successivo all'ultima mestruazione**

# **CLIMATERIO**

**periodo di transizione  
(pre e post-menopausa)  
durante il quale  
avviene il passaggio  
dalla *fase fertile*  
alla *senescenza***

# CLIMATERIO

il climaterio include la premenopausa, la perimenopausa e la postmenopausa



**CLIMATERIO:  
MODIFICAZIONI ENDOCRINE**

**insufficienza ovarica**

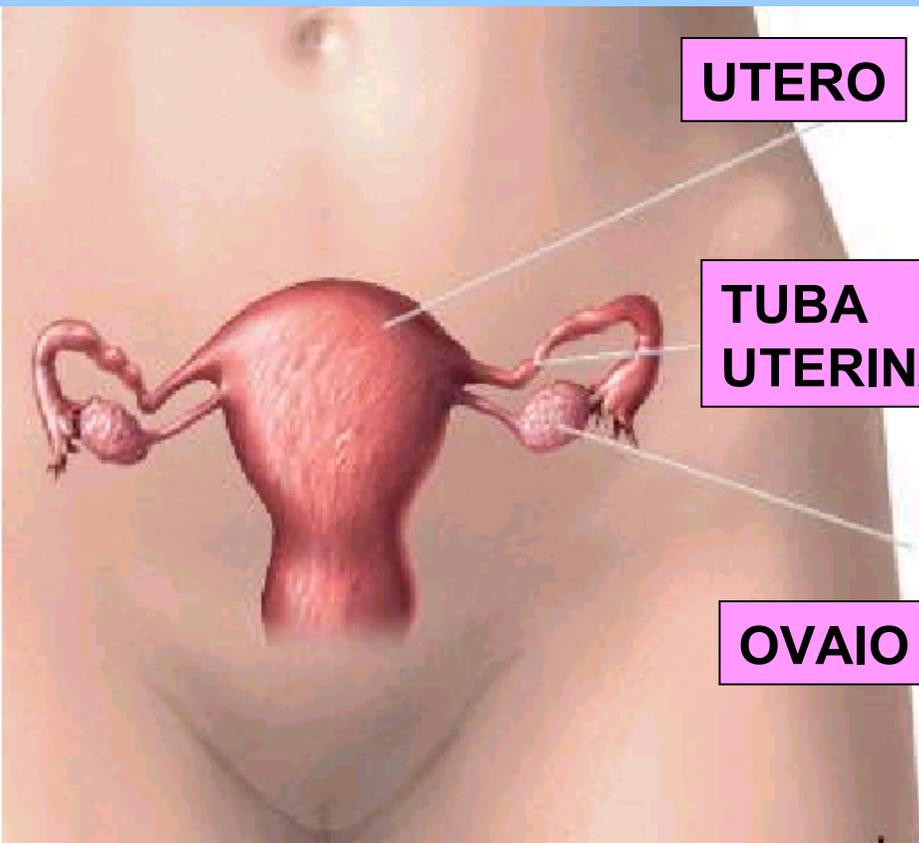


**diminuzione dell' estradiolo**



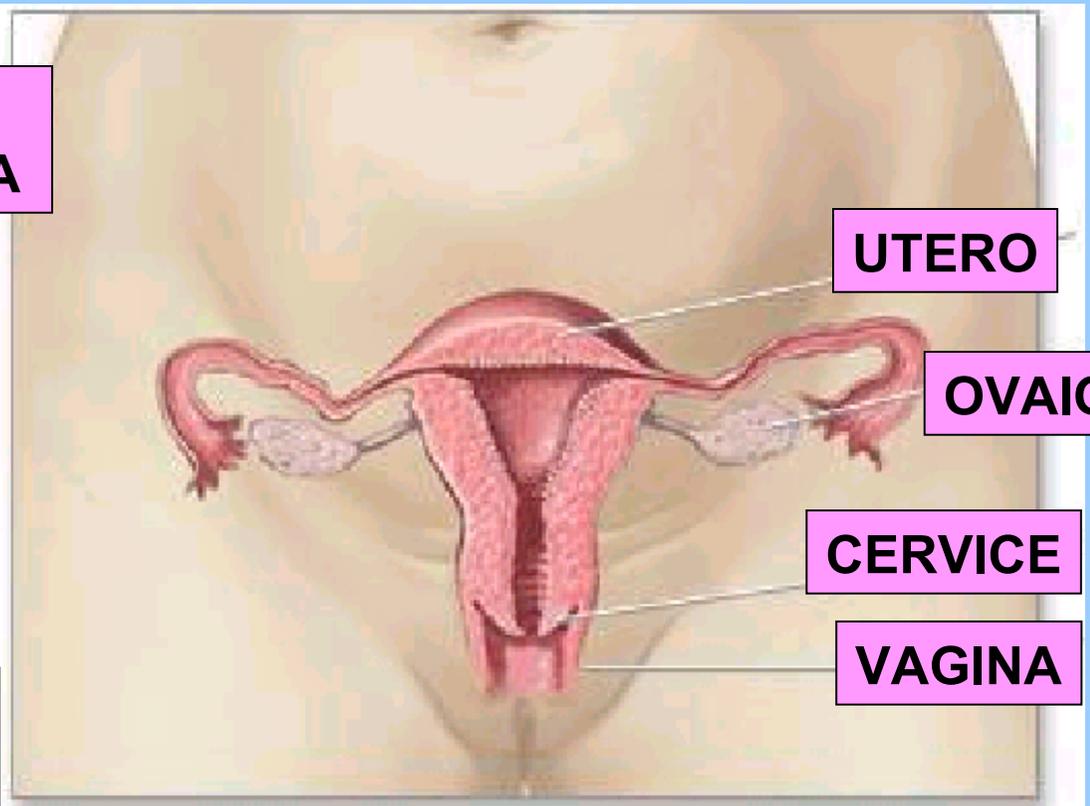
**aumento degli ormoni ipofisari  
(FSH ed LH)**

# L'APPARATO RIPRODUTTIVO



**Età fertile**

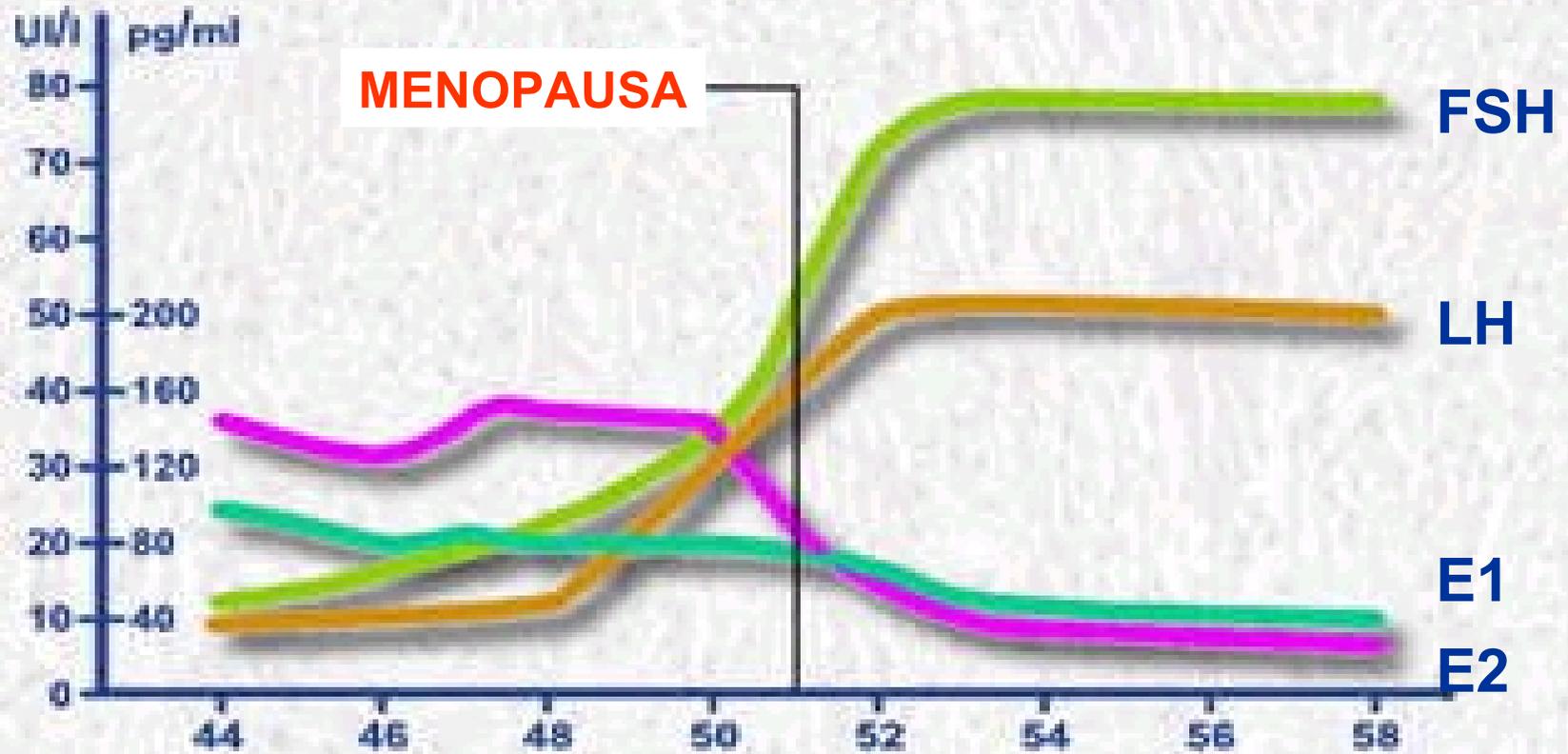
## MENOPAUSA



**regressione atrofica**

# CLIMATERIO: MODIFICAZIONI ENDOCRINE

## ESTROGENI E GONADOTROPINE



**MENOPAUSA NORMALE età (anni)**

**E2** Estradiolo (pg/mL)

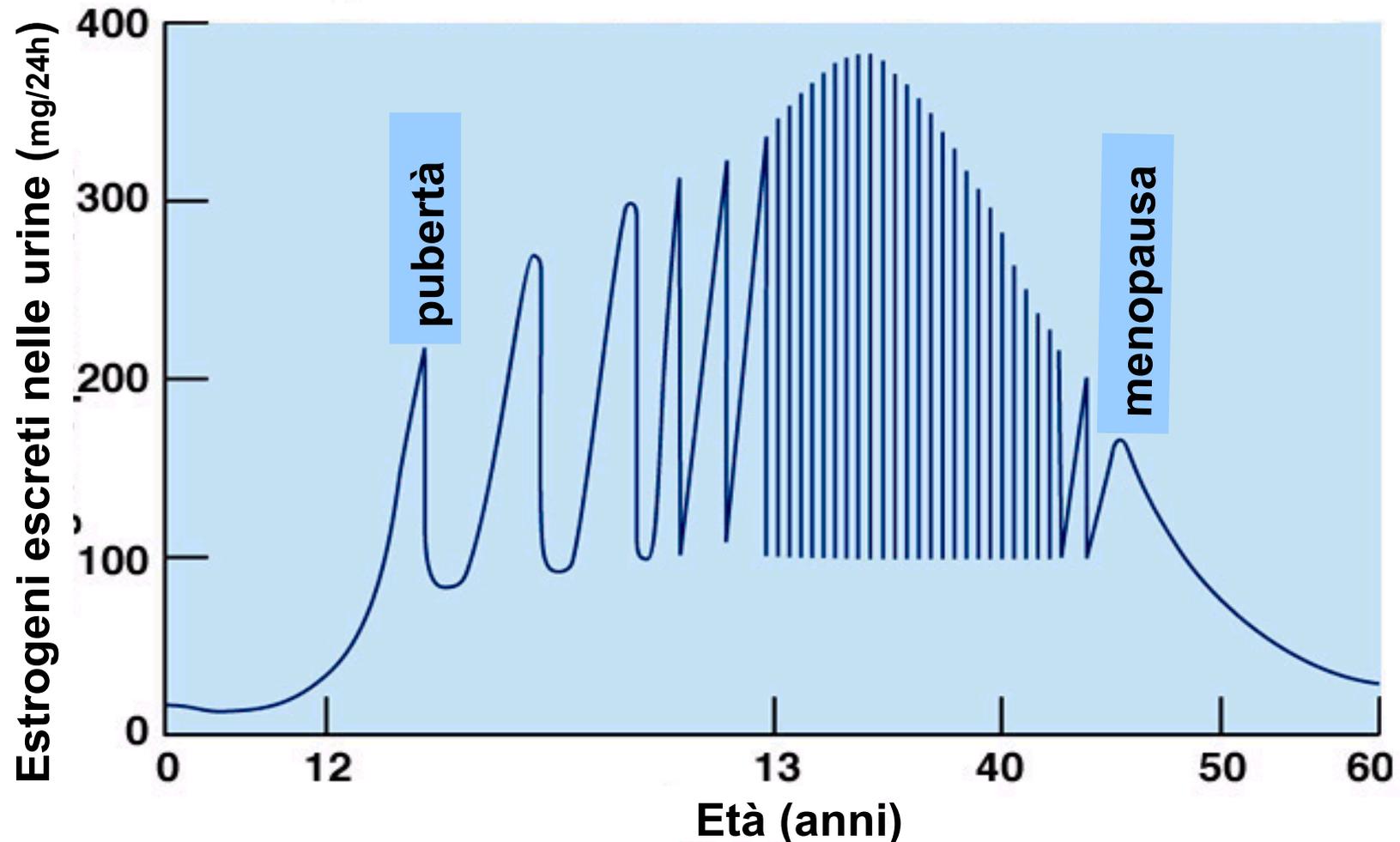
**E1** Estrone (pg/mL)

**LH** (UI/L)

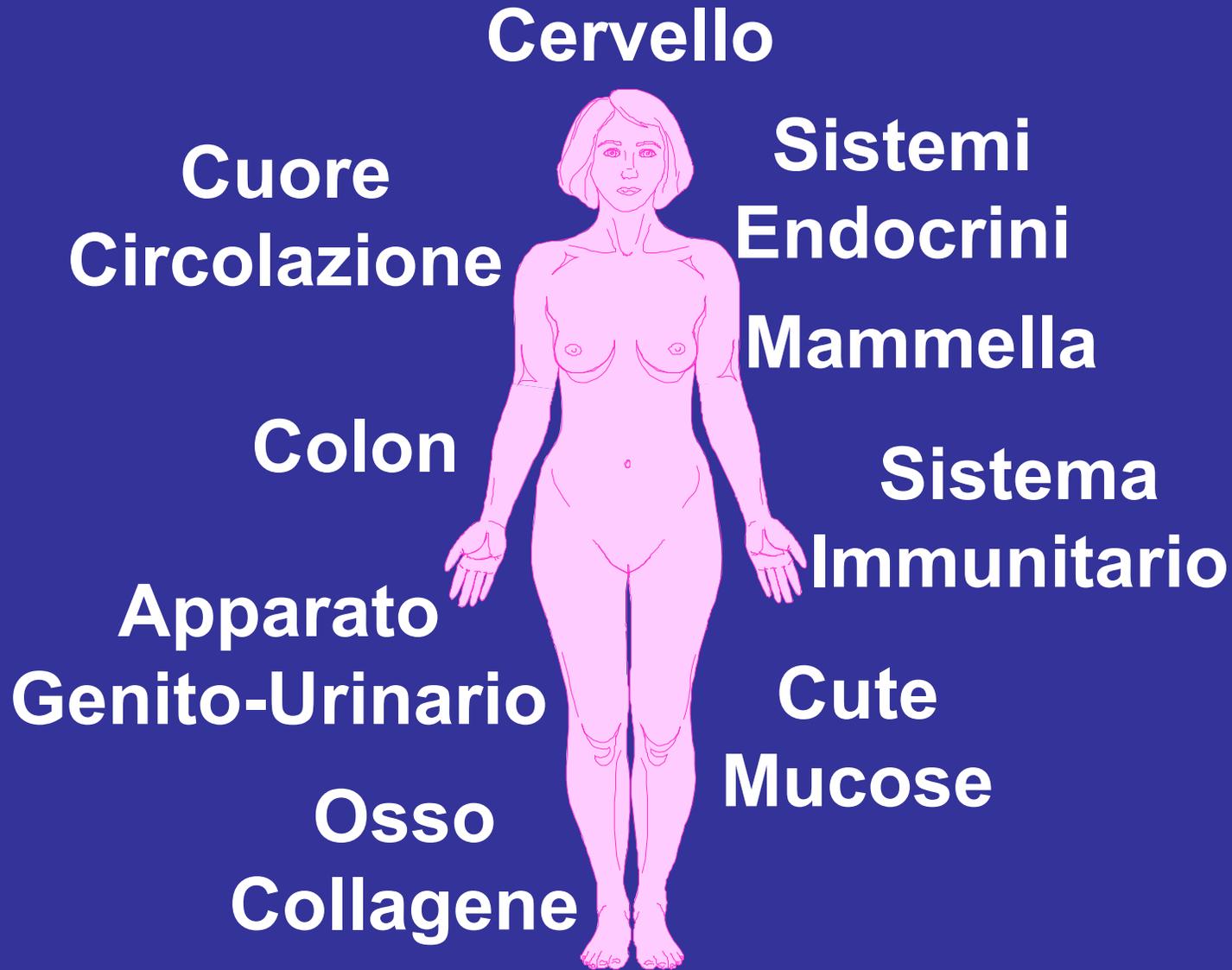
**FSH** (UI/L)

# CLIMATERIO: MODIFICAZIONI ENDOCRINE

## Produzione di estrogeni nella donna



# ESTROGENI & MENOPAUSA



# MENOPAUSA

## Quadro clinico da carenza estrogenica

Sintomi/patologia	Sistema	Periodo d'inizio	Latenza
Vampate di calore Sudorazioni notturne Insonnia	Vasomotorio	Acuto	
Variazioni dell'umore Ansia Irritabilità Scarsità di memoria Scarsità di concentrazione Perdita della fiducia in sé	Neuroendocrino	Cessazione delle mestruazione	Mesi
Atrofia del tratto genitale Dispareunia Sindrome uretrale Perdita della libido	Tratto urogenitale inferiore		Mesi
Assottigliamento della pelle ?Artralgie ?Prolasso ?Incontinenza	Tessuto Connettivo		
Accidenti cerebrovascolari Coronaropatia Osteoporosi	Arterioso Scheletrico	cronico	Anni



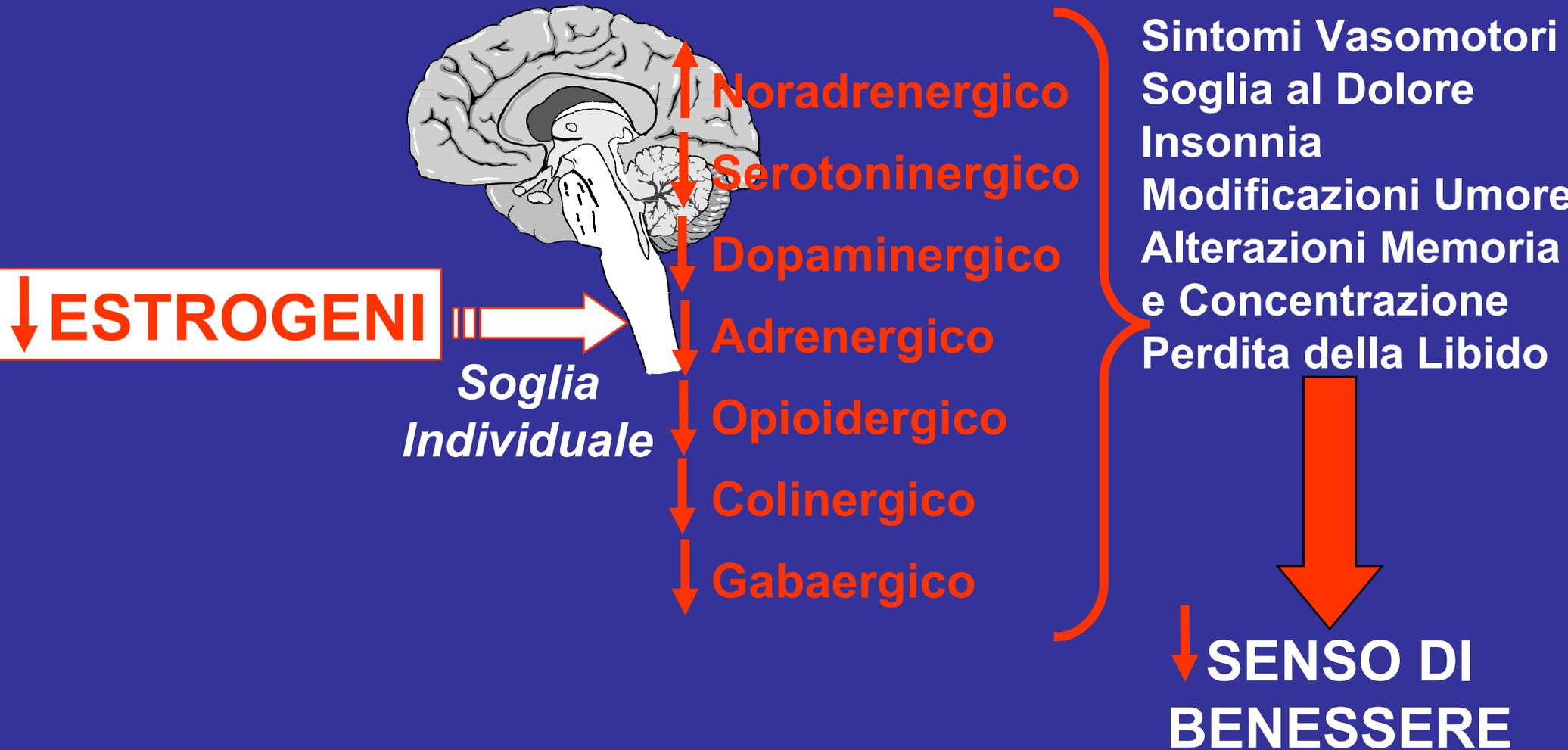
# Sintomi della menopausa (1)

- **Alterazioni del ciclo mestruale**
  - Irregolarità temporali:
    - in genere riduzione dell'intervallo fra i cicli
    - non esclusa la possibilità di cicli più lunghi
  - Modifica delle caratteristiche del sanguinamento:
    - usualmente maggiore all'inizio (a causa di cicli anovulatori), quindi ridotto con il passare del tempo
    - lo “spotting” può precedere la mestruazione

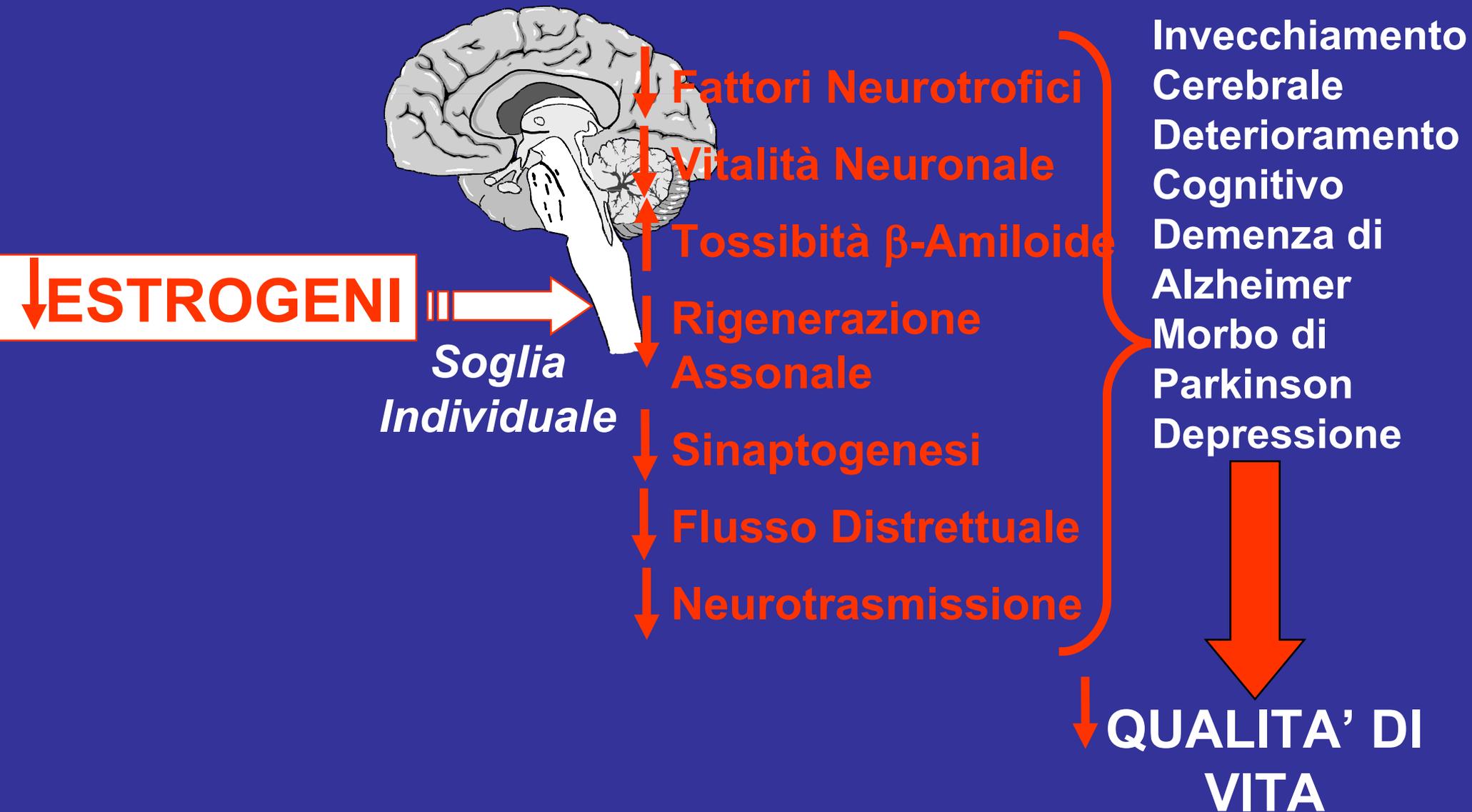
## **Sintomi della menopausa (2)**

- **Instabilità vasomotoria**
  - **vampate**
  - **palpitazioni**
  - **sudorazioni notturne**

# SISTEMA NEUROENDOCRINO E MENOPAUSA



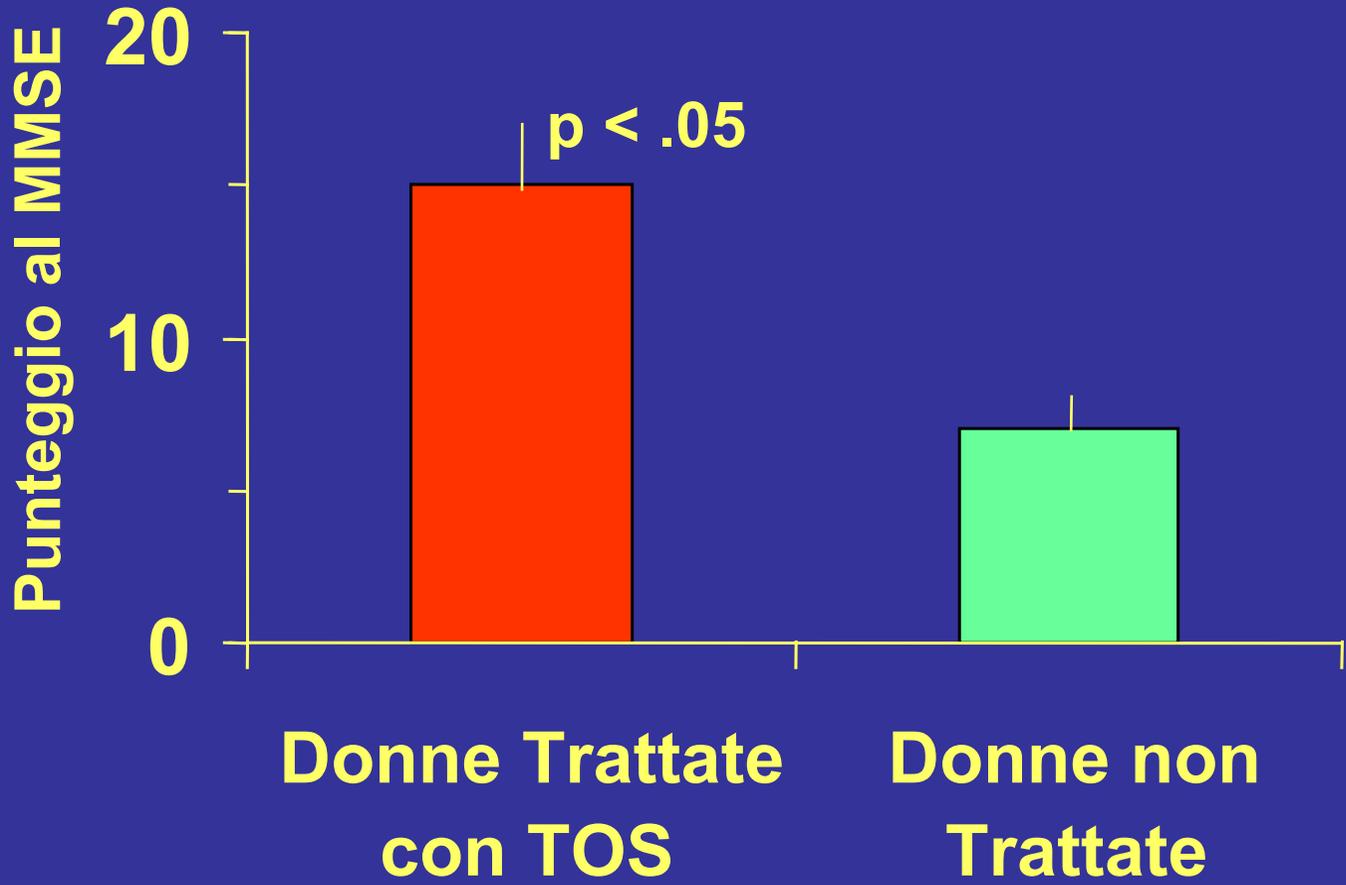
# SISTEMA NERVOSO CENTRALE E MENOPAUSA



## **Sintomi della menopausa (3)**

- **Disturbi psicologici / cognitivi**
  - depressione
  - ansia
  - irritabilità
  - difficoltà di concentrazione, scarsa memoria

# DETERIORAMENTO COGNITIVO E TOS IN DONNE AFFETTE DA MALATTIA DI ALZHEIMER

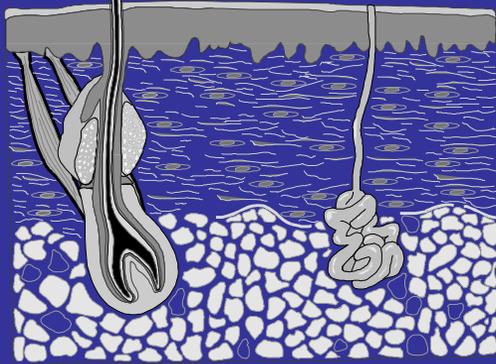


# **MENOPAUSA E MALATTIE MENTALI**

**La menopausa è  
un significativo life event  
che peggiora  
le malattie mentali.**

**La causa può essere  
la carenza degli estrogeni e/o  
lo stress della menopausa**

# CUTE, MUCOSE E MENOPAUSA



**↓ ESTROGENI**

**→**  
*Soglia Individuale*

**↓** Contenuto  
Collagene

**↓** Maturazione  
Cheratinociti

**↓** Fibre Elastiche

**↓** Acido ialuronico

**↓** Vascolarizzazione

**↓** Annessi Cutanei

**↓** Secrezione  
Lacrimale/Salivare

Secchezza Cutanea

Rughe

Prurito/Bruciore

Fragilità

Xeroftalmia

Xerostomia

Alterazioni Sensoriali

**↓** SENSO DI  
BENESSERE

# SINTOMI URO-GENITALI E MENOPAUSA



**↓ ESTROGENI**

**Soglia Individuale**

↓ Spessore della Mucosa Vaginale

↓ Glicogeno e Flora Batterica

↓ Elasticità Vaginale

↓ Resistenza a Traumi e Infezioni

↓ Vascolarizzazione e Trasudazione Vaginale

↓ Trofismo Basse Vie Urinarie

Secchezza Vaginale  
Dispareunia  
Vaginiti Ricorrenti  
Cistiti Ricorrenti  
Frequenza/Urgenza  
Incontinenza  
Perdita della Qualità di Vita di Coppia

↓ **SENSO DI BENESSERE**

## **Sintomi della menopausa (4)**

- **Disturbi sessuali**

- ↓ libido
- ↓ lubrificazione vaginale
- coito difficile o doloroso (dispareunia)
- spasmo muscolatura vaginale (vaginismo)

# Sintomi della menopausa (5)

- Sintomi somatici

- cefalea

- (peggioramento delle emicranie mestruali)

- malessere generale

- dolore e tensione mammaria

- insonnia

**Relazione tra vampate, livelli ormonali e  
comportamento sessuale  
nella donna in perimenopausa**

**↓ livelli di estradiolo correlati  
a ↑ di frequenza delle vampate**

**↑ frequenza delle vampate correlata a  
↓ frequenza dei rapporti sessuali**

# MENOPAUSA e Prevenzione

## Numeri in Italia

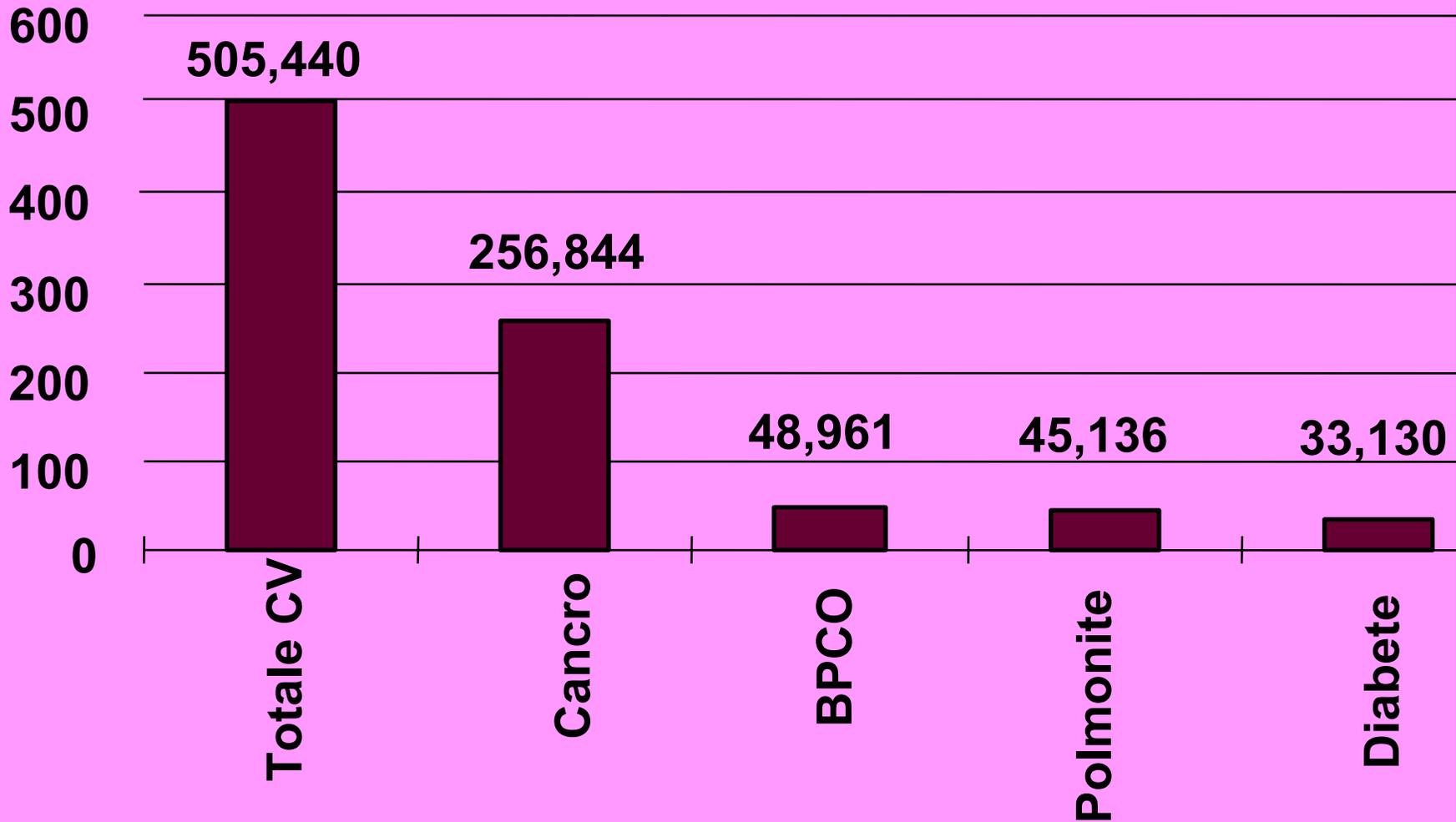
30 milioni di donne  3.5 milioni tra 50 e 60 anni

Probabilità di malattia  
dopo i 50 anni

Malattia cardiovascolare	46%
Ictus cerebrale	20%
Frattura del femore	15%
Frattura di una vertebra	25%
Tumore mammario	10%
Tumore endometrio	3%

# Cause di morte nelle donne

Decessi in migliaia

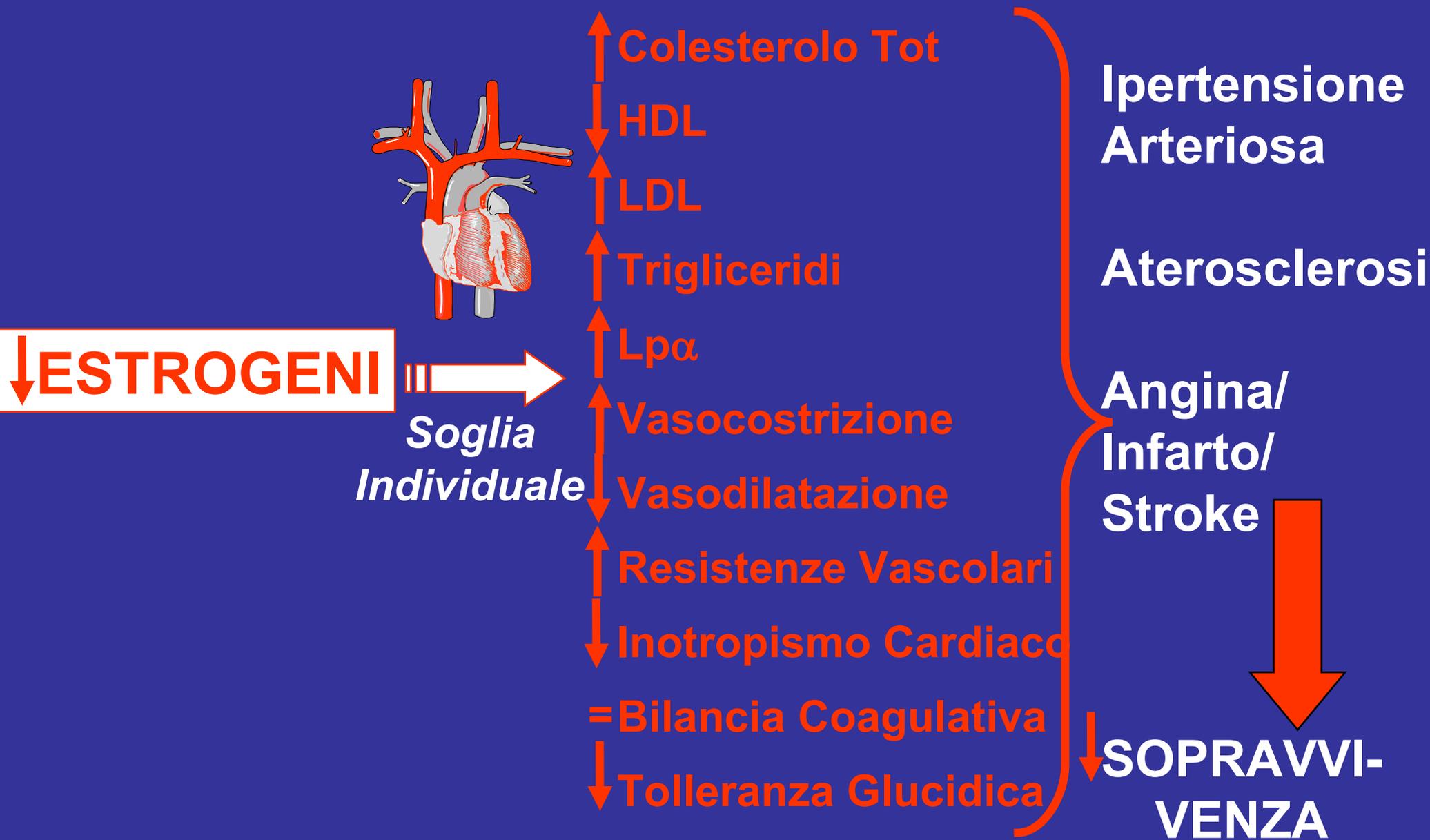


# **MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE**

**Premenopausa → Postmenopausa**

- ❖ **Diminuzione delle HDL**
- ❖ **Aumento delle LDL, trigliceridi, apolipoproteine B e A-I**
- ❖ **Aumento della pressione arteriosa diastolica**
- ● **La menopausa esercita un effetto negativo sul rischio cardiovascolare**

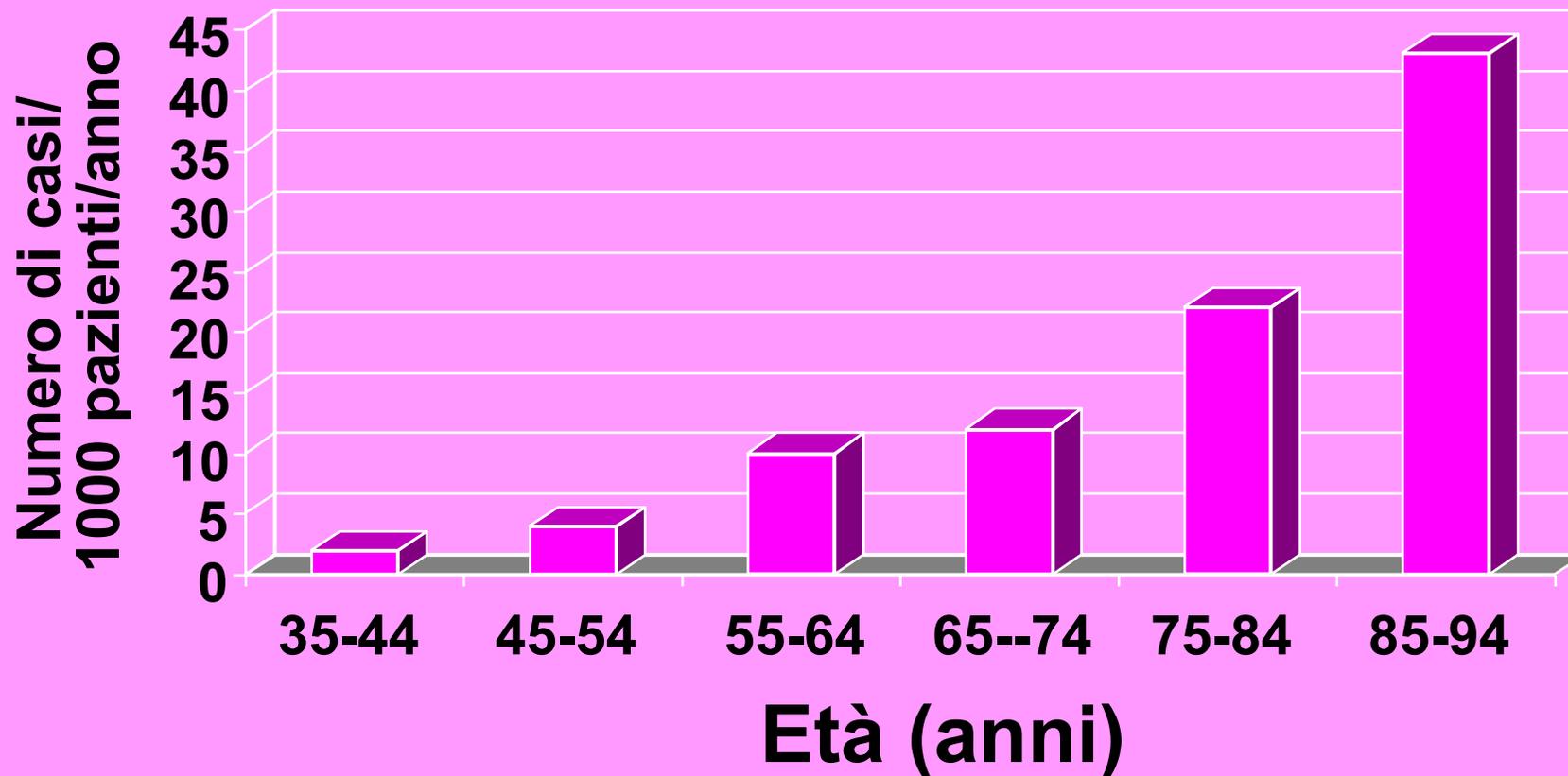
# SISTEMA CARDIOVASCOLARE E MENOPAUSA



# MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE

## Il “Framingham Heart Study”

*Frequenza annua di coronaropatie nelle donne in funzione dell'età*

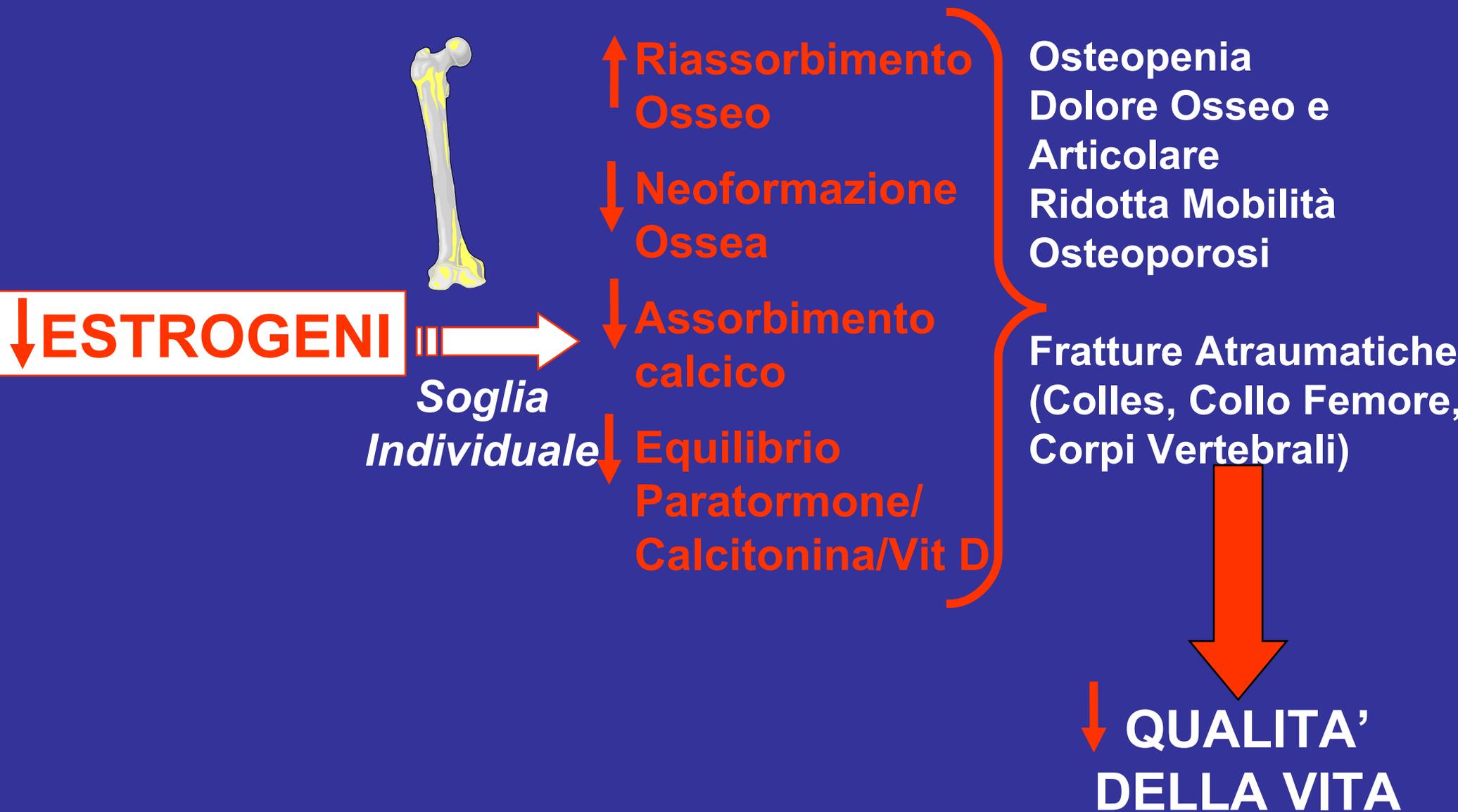


# MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE

**Premenopausa → Postmenopausa**

- ❖ Perdita della produzione di estradiolo endogeno
- ❖ Gli estrogeni hanno un ruolo protettivo nei confronti della malattia CV prima della menopausa
- ❖ Al contrario la perdita degli estrogeni riveste un ruolo importante nel rischio postmenopausale

# METABOLISMO OSSEO E MENOPAUSA



# **MENOPAUSA e OSTEOPOROSI**

**senza adeguata terapia**

**la donna dai 40 agli 80 anni**

**perde il 45% di osso trabecolare ed**

**il 15% di osso corticale**

# **MENOPAUSA e OSTEOPOROSI**

## **Frattura del collo del femore**

**la complicanza più grave dell'osteoporosi**

**principale causa di mortalità e morbidità**

**90% delle fratture avviene dopo i 70 anni**

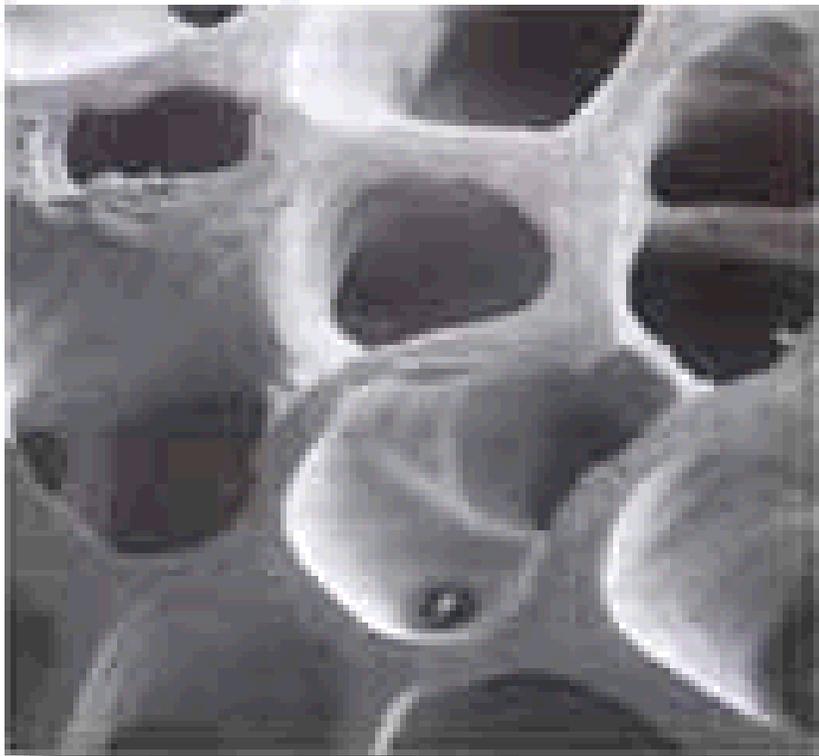
**a 90 anni il 33% delle donne ha subito la frattura.**

**12-20% morte entro un anno dalla frattura**

**50% perdita di autosufficienza**

**~ il 30% recupero di funzionalità**

# MENOPAUSA e OSTEOPOROSI



# **Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)**

**HRT = Hormone Replacement Therapy  
Combinazione di Estrogeno e Progestinico**

**ERT = Estrogen Replacement Therapy  
Terapia con solo Estrogeno**

**La terapia con ormoni sessuali viene  
denominata genericamente  
terapia ormonale sostitutiva  
o, più frequentemente,  
**HRT**  
(Hormonal Replacement Therapy)**

# **Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)**

## **Indicazioni**

- ❖ **MENOPAUSA PRECOCE**  
(chirurgica, da farmaci, spontanea)
- ❖ **PAZIENTI IN MENOPAUSA SINTOMATICA**  
(sintomi vasomotori, psicologici, uro-genitali)
- ❖ **PAZIENTI IN MENOPAUSA ASINTOMATICA**  
(prevenzione di osteoporosi)
- ❖ **PAZIENTI IN PREMENOPAUSA**  
(estradiolo a bassi dosaggi)

## **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA CONTROINDICAZIONI “ASSOLUTE” (1)**

- ❖ **neoplasia della mammella sospetta o accertata,  
altre neoplasie estrogeno-sensibili**
- ❖ **emorragie vaginali di origine non conosciuta**
- ❖ **endometriosi**
- ❖ **gravi patologie renali o cardiache**
- ❖ **epatopatie acute e croniche in atto**
- ❖ **patologie trombotiche e tromboflebitiche  
in atto o all’anamnesi**

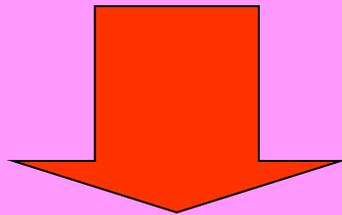
## **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA CONTROINDICAZIONI “ASSOLUTE” (2)**

- ❖ **rischio cardio-vascolare elevato**
- ❖ **ipertensione arteriosa**
- ❖ **diabete mellito**
- ❖ **dislipidemia**
- ❖ **fumo**
- ❖ **Sovrappeso – BMI elevato**
- ❖ **sedentarietà**

## La TOS in Italia è

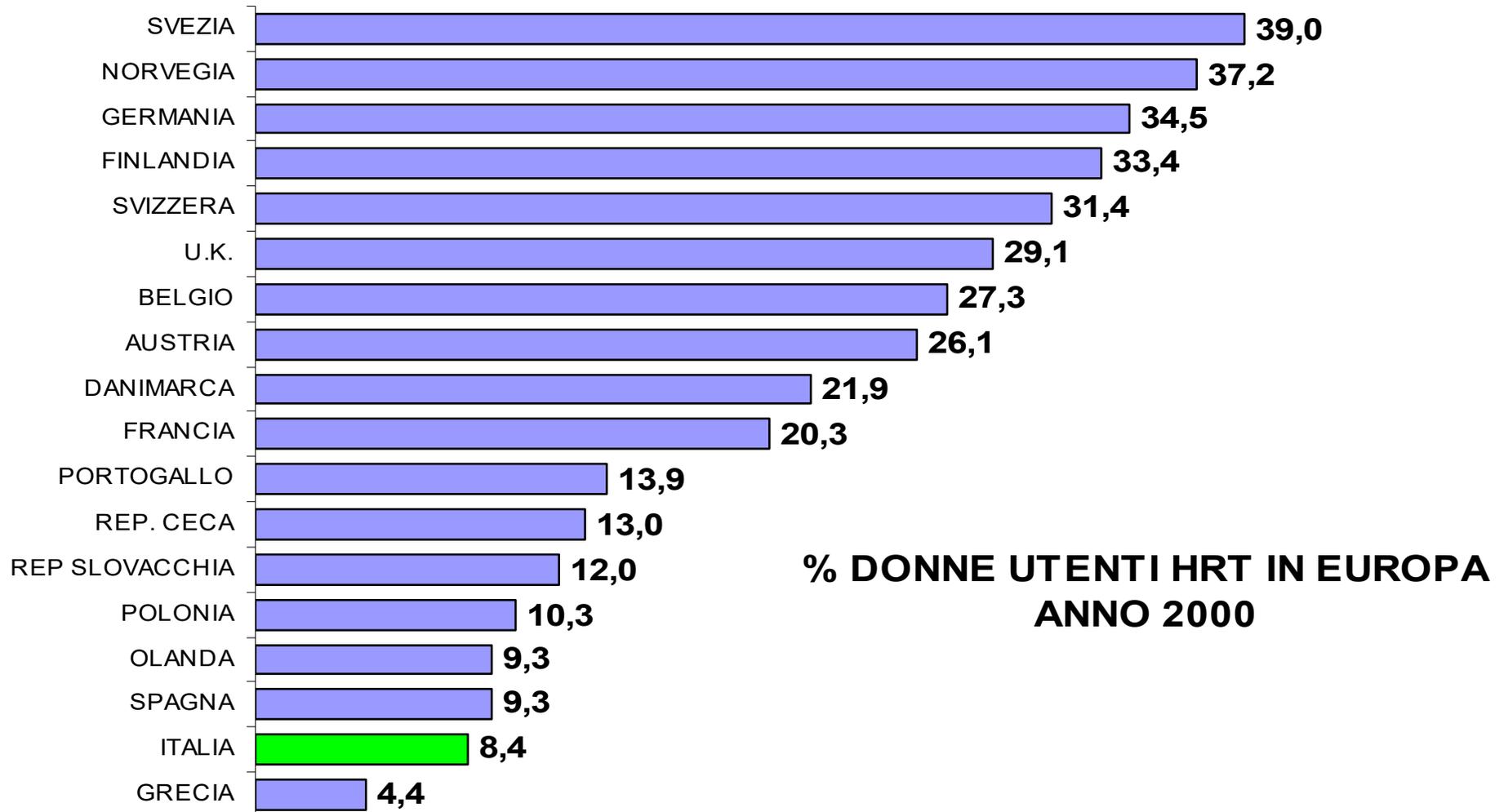
- iniziata dal 16% delle donne
- utilizzata dall'8% delle donne (5% completa 1 anno di terapia)
- elevata incidenza di abbandono della terapia entro 6-12 mesi
- la prevenzione del rischio osteoporotico richiede tempi di assunzione

**più prolungati**

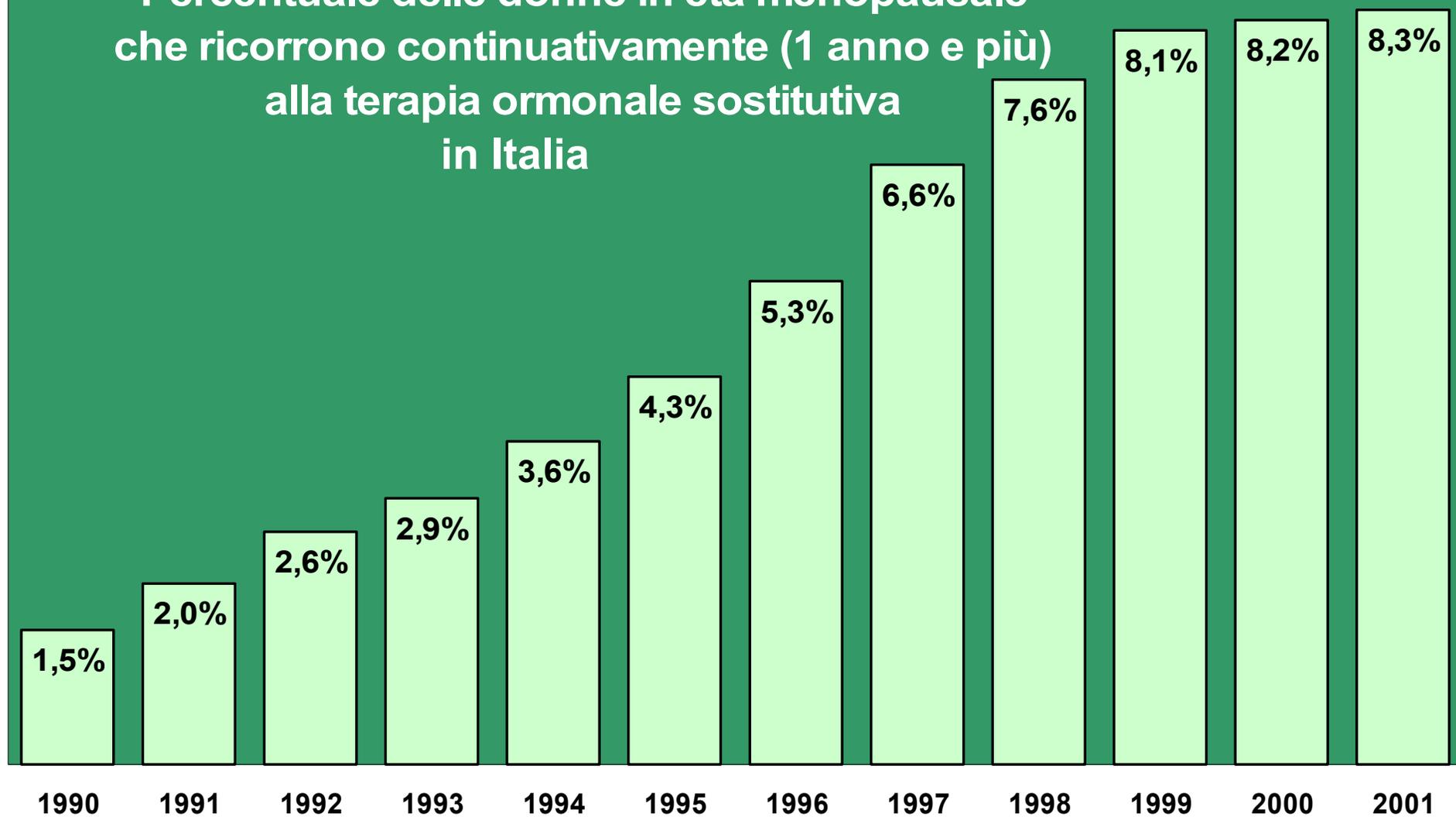


**Un notevole numero di drop-out (rinunce) per la TOS è causato dagli effetti collaterali dei progestinici di sintesi**

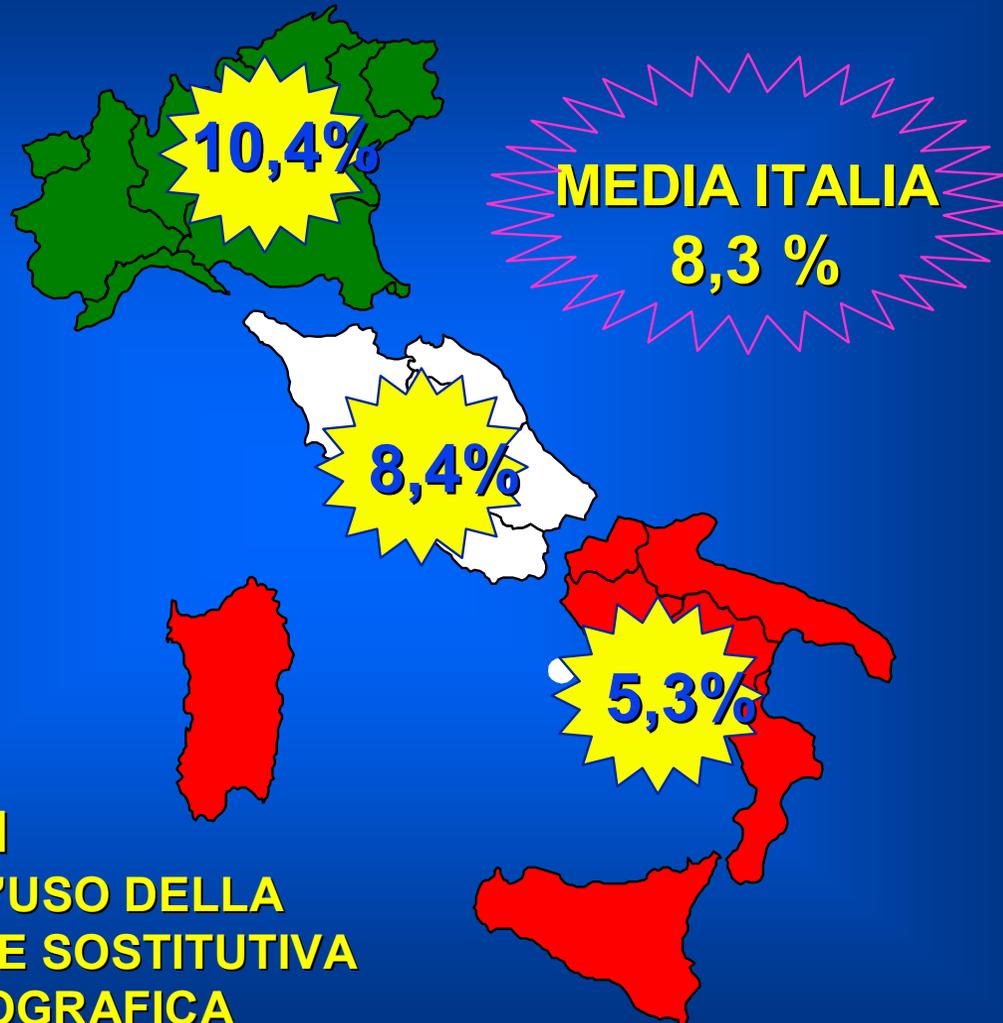
# HRT = TOS Terapia Ormonale Sostitutiva



**Percentuale delle donne in età menopausale  
che ricorrono continuativamente (1 anno e più)  
alla terapia ormonale sostitutiva  
in Italia**



(Elaborazione su dati ISTAT e di Mercato)



**2001**  
**PERCENTUALE D'USO DELLA**  
**TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA**  
**PER AREA GEOGRAFICA**

47%



1,5 milioni

20%



33%

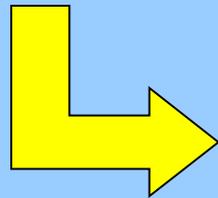
**DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA  
DELLE DONNE  
FRA 45 E 64 ANNI**

DATI ISTAT 2001

# Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

Uso passato/attuale di TOS  
nelle donne medico:

- ❖ <sup>1</sup>Donne inglesi: 52%
- ❖ <sup>2</sup>Donne USA: 47.4%



60% età 40-49

49% età 50-59

36% età 60-70

# **LA SOLUZIONE TERAPEUTICA: estrogeni**

## **•OBIETTIVI**

**Raggiungimento di livelli ematici di 17 $\beta$ -estradiolo pari a circa 40 pg/ml (o livelli bio-equivalenti di altri estrogeni) propri della fase follicolare iniziale del periodo fertile**

# FARMACI

## ORALI

estrogeni coniugati (0.625 mg)  
estradiolo valerato (2 mg)  
estriolo (4-6 mg)  
tibolone (2.5 mg)

## ESTROGENI

## TRANSDERMICI

17- $\beta$ -estradiolo (0.050 mg)

# **LA SOLUZIONE TERAPEUTICA: progestinici**

## **•OBIETTIVI**

**Sono prodotti di sintesi che producono trasformazioni secretive sull'endometrio preparato dagli estrogeni, e che, alla sospensione del trattamento, ne permettono lo sfaldamento con un regolare flusso mestruale.**

# **LA SOLUZIONE TERAPEUTICA: progestinici**

## **• AZIONE**

**Noretisterone acetato e norgestrel (derivati del 19-nortestosterone): residua azione androgenica**

**MAP (medrossi progesterone acetato) azione androgenica decisamente meno spiccata e per alcuni aspetti irrilevante.**

**Altri derivati 17-idrossiprogestosterone (ciproterone acetato, medrogestone), derivati del progesterone (diidrogesterone) e del 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato): privi di azione androgenica**

# FARMACI

## PROGESTINICI

### ORALI

medrossiprogesterone acetato (2.5-10 mg)  
progesterone micronizzato (100mg)  
medrogestone (5-10 mg)  
diidrogesterone (5-20 mg)  
nomegestrolo acetato (2.5-5 mg)  
ciproterone acetato (1 mg)

### TRANSDERMICI

noretisterone acetato (0.25 mg)

### TRANSVAGINALI

progesterone (100-200 mg)

# Scelta dello schema terapeutico: via di somministrazione

## •ORALE

▶ Patologia o intolleranza cutanea

▶ Rischio cardiovascolare elevato su base ipercolesterolemica

▶ Preferenza della paziente

## •TRANSDERMICA

▶ Ipertensione

▶ Diabete

▶ Epatopatia

▶ Calcoli biliari

▶ Rischio tromboembolico elevato

▶ Rischio cardiovascolare elevato su base ipertrigliceridemia

▶ Preferenza della paziente

# **Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)**

**HRT = Hormone Replacement Therapy  
Combinazione di Estrogeno e Progestinico**

**ERT = Estrogen Replacement Therapy  
Terapia con solo Estrogeno**

- ❖ I progestinici sono associati agli estrogeni nella terapia ormonale sostitutiva per il controllo della proliferazione endometriale estrogeno-indotta**
- ❖ In circa 40 studi di coorte o caso-controllo è stato, infatti, stimato che il rischio di K endometriale aumenta da 2 a 10 volte, rispetto alla normale incidenza di 1 su 1000 donne in postmenopausa**

# **Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)**

**HRT = Hormone Replacement Therapy  
Combinazione di Estrogeno e Progestinico**

**ERT = Estrogen Replacement Therapy  
Terapia con solo Estrogeno**

- ❖ **Il rischio risulta incrementarsi proporzionalmente a dose di estrogeno e durata del trattamento (mediamente 10x per 10-15 anni d'uso)**
- ❖ **Bisogna peraltro evidenziare come, nella maggior parte dei casi, il K endometriale legato ad ERT è:**
  - **diagnosticato precocemente**
  - **di basso grado di malignità**
  - **ai primi stadi**
  - **correlato ad una migliore prognosi**

# Terapia Ormonale Sostitutiva

- ❖ Il meccanismo protettivo di progesterone/progestinici è legato alla loro capacità di:
  - ridurre il numero di recettori cellulari per gli estrogeni
  - indurre la sintesi di enzimi in grado di convertire l'estradiolo in estrone solfato
  - inibire la trascrizione degli oncogeni mediata dagli estrogeni
- ❖ L'aggiunta di P alla supplementazione estrogenica è in grado sia di far regredire un'iperplasia già presente che di ridurre l'incidenza di CA endometriale

# HRT (TOS): TERAPIA ESTROPROGESTINICA

**SEQUENZIALE**

**CONTINUATIVA**

**ESTROGENO: ogni giorno**  
**PROGESTINICO: 10-12 gg./ciclo**

**CICLICA**

**ESTROGENO: 21 gg.**  
**+ 7 di sospensione**  
**PROGESTINICO: 10-12 gg.**  
**+ 7 di sospensione**

**COMBINATA**

**CONTINUATIVA**

**ESTROGENO: ogni giorno**  
**PROGESTINICO: ogni giorno**

**CICLICA**

**ESTROGENO: 21 gg.**  
**+ 7 di sospensione**  
**PROGESTINICO: 21 gg.**  
**+ 7 di sospensione**

## **HRT (TOS): TERAPIA ESTROPROGESTINICA**

**Regime  
Sequenziale**

**Determina la comparsa di perdite simil-mestruali negli ultimi giorni di assunzione del progestinico**

**Regime  
Combinato**

**Evita la ciclica perdita simil-mestruale tipica dei regimi sequenziali**

# **MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE**

## **Gli estrogeni per via transdermica riducono i rischi cardiovascolari**

**189 donne, in menopausa da 6 a 60 settimane, randomizzate, per un anno, tra**

- ❖ Estrogeni per via orale**
- ❖ Estrogeni per via transdermica**

**Misura della proteina C-reattiva:**

**indice infiammatorio delle arterie**

# **MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE**

**Gli estrogeni per via transdermica  
riducono i rischi cardiovascolari**

**Proteina C-reattiva**

**Estrogeni per via orale = + 64%**



**Maggior rischio di cardiopatia o ictus**

**Estrogeni per via transdermica = valori inalterati**

# **MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE**

## **Gli estrogeni per via transdermica riducono i rischi cardiovascolari**

**Estrogeni per via orale: passano per il fegato che li metabolizza e li modifica.**

**Estrogeni per via transdermica: passano direttamente nelle vene cave.  
Il cerotto evita il metabolismo epatico e consente dosi minori.**

# **MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE**

## **Effetti sulla PCR degli estrogeni: via orale vs. via transdermica**

**via orale:**

**EEC\* 0.625 mg/die**

**via transdermica:**

**Estradiolo 100 µg/die**

**placebo:**

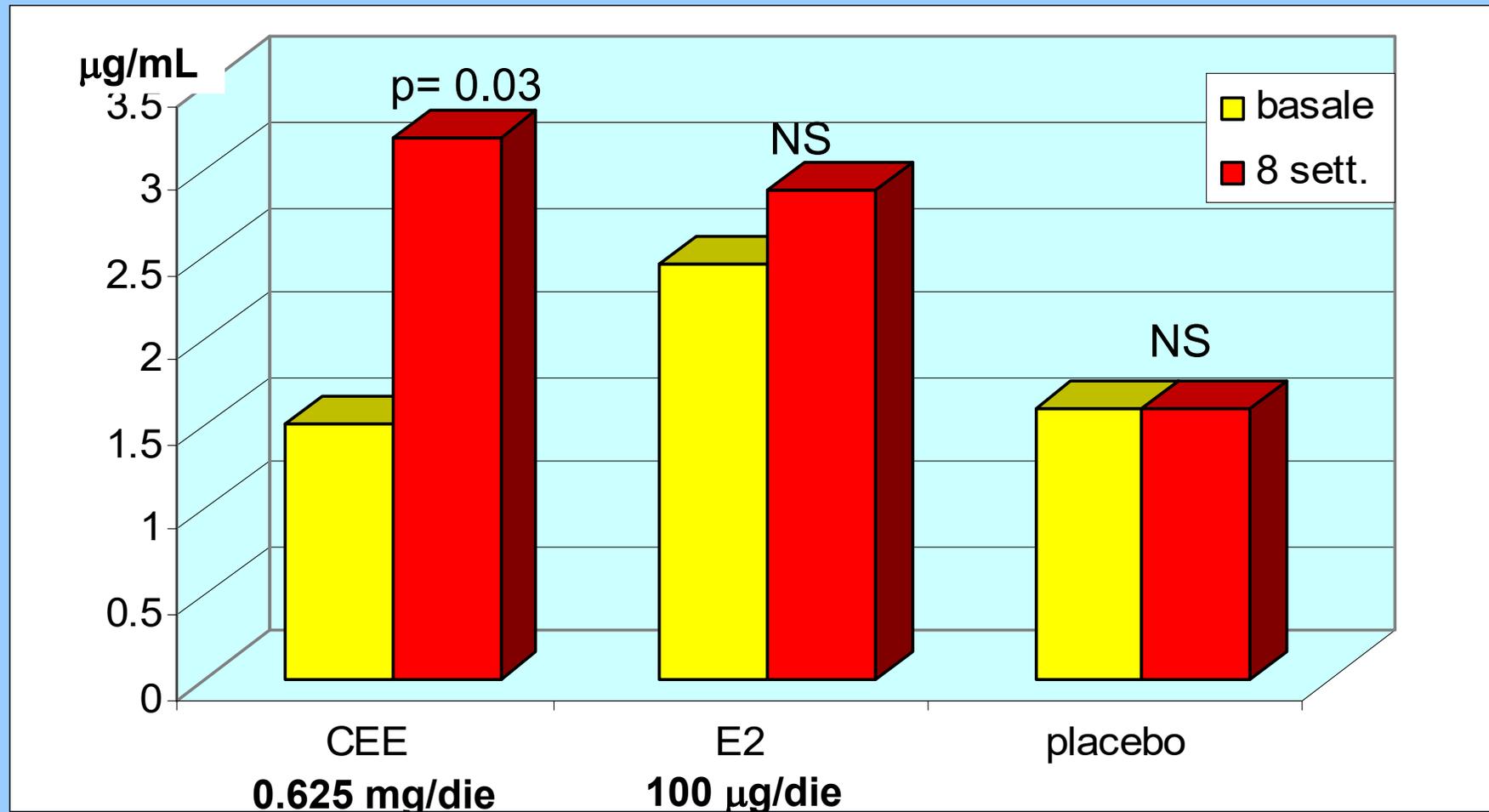
**Donne in menopausa trattate per 8 settimane**

**Proteina C reattiva  
IGF-1**

**Indice pro-infiammatorio  
Indice anti-infiammatorio**

# MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE

## Effetti sulla PCR degli estrogeni: via orale vs. via transdermica

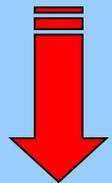


# MENOPAUSA e CARDIOVASCULOPATIE

## Effetti sulla PCR degli estrogeni: via orale vs. via transdermica

**via orale:**

PCR 

IGF-1 

**via transdermica:**

PCR =

IGF-1 =

### Conclusioni

Benefici o danni della terapia ormon. sostitutiva non possono essere estesi a tutte le forme di somministrazione

# TOS e RISCHIO CARDIOVASCOLARE

## Gli estrogeni per via transdermica riducono l'incidenza di placca aterosclerotica carotidea in Terapia Ormonale Sostitutiva

Le donne in post-menopausa, trattate con terapia ormonale sostitutiva (TOS), sono a più basso rischio di sviluppare nuove placche aterosclerotiche carotidee.

nuove lesioni carotidee

815 donne  
seguite per 4 anni\*

TOS  
8,6%

non TOS  
19,1%

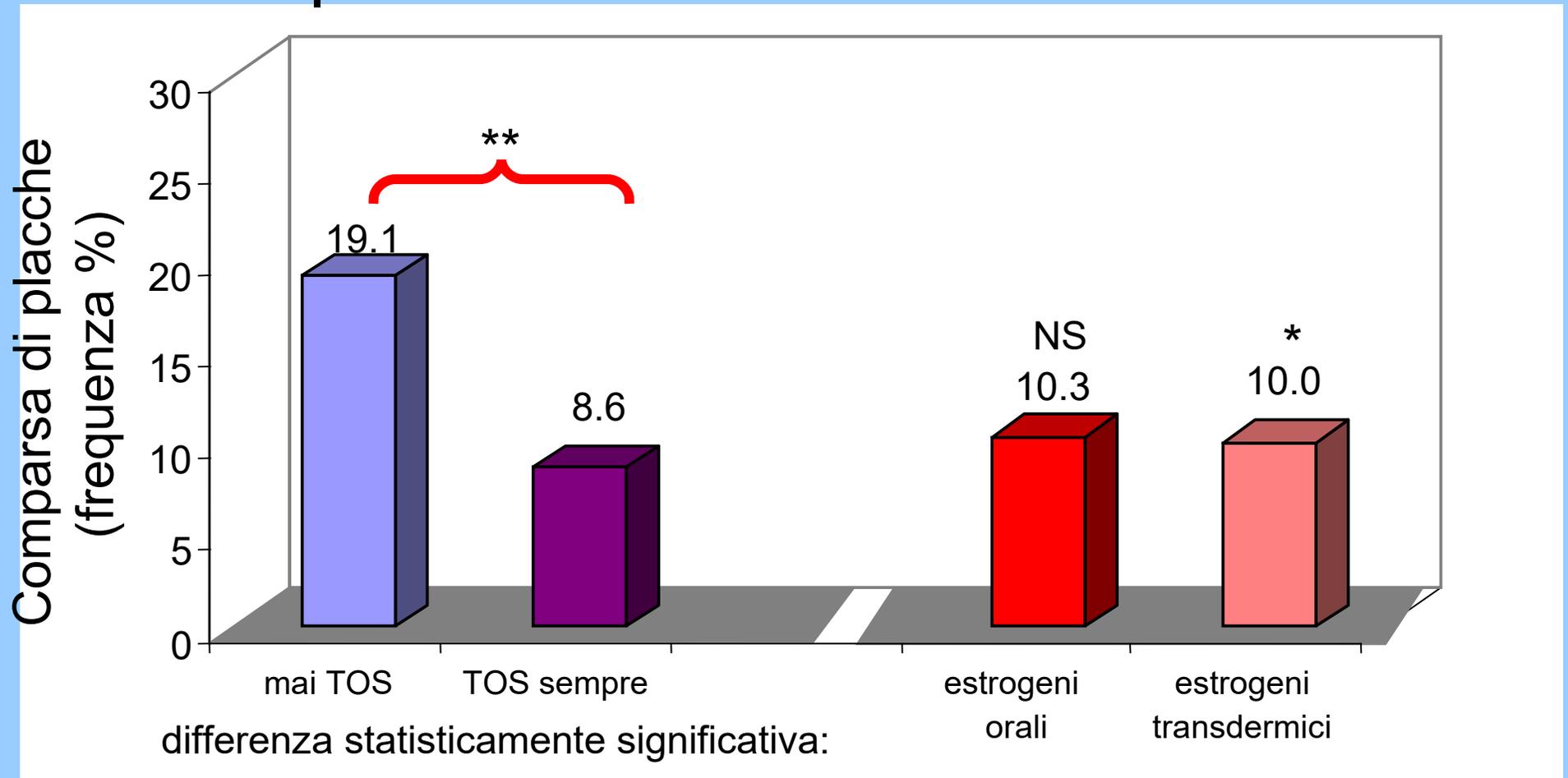
p=0,003

**Rischio cardiovascolare notevolmente ridotto con TOS effettuata con estrogeni transdermici (p=0,04)**

**Effetto protettivo degli estrogeni, specie per via transdermica, sull'aterosclerosi in menopausa.**

\* (Vascular Aging Study, EVA)

# Incidenza di placche aterosclerotiche in donne post-menopausa in 4 anni di osservazione



differenza statisticamente significativa:

\*\*  $p < 0.01$  tra utenti e non utenti di TOS

\*  $p = 0.04$  tra uso di estrogeni transdermici e non utenti di TOS

La comparsa di placche aterosclerotiche è significativamente ridotta nelle donne che usano terapia ormonale sostitutiva.

Gli estrogeni transdermici, tra i diversi schemi di TOS, si sono dimostrati significativamente correlati con la riduzione dell'incidenza di placche

## TOS e ARTROSI

In 42464 donne in menopausa si è posta diagnosi di OsteoArtrosi nel



29%

Il rischio di OA era associato ad un

- elevato Indice di Massa Corporea (BMI)
- storia di osteoporosi o osteopenia
- basso livello di istruzione

**Le donne in menopausa spontanea o chirurgica hanno un elevato rischio di artrosi.**

Il rischio di artrosi è **inferiore** nelle donne **che usano la TOS** rispetto alle donne che non sono mai state trattate

# **Studio WHI (Women's Health Initiative)**

**Studio prospettico, randomizzato e controllato tra:**

- ❖ 0.625 mg/die di estrogeni coniugati + 2.5 mg/die di MPA**
- ❖ Placebo**

**16.608 donne in post-menopausa tra 50-79 anni e utero intatto**

**Studio interrotto dopo una media di 5.2 anni (contro 8.5 previsti) a causa di un bilancio rischio/beneficio considerato inadeguato sulla base di parametri prestabiliti.**

# Studio WHI (Women's Health Initiative)

## Rischio relativo ed assoluto

**Publicizzato più il rischio relativo che assoluto.**

**❖ + 26% di carcinoma mammario con TOS vs placebo:**

**38 donne su 1000/anno con TOS**

**30 donne su 1000/anno con placebo**

# Studio WHI (Women's Health Initiative)

## Rischio relativo ed assoluto

❖ + 29% di attacchi cardiaci con TOS vs placebo:

37 donne su 1000/anno con TOS

30 donne su 1000/anno con placebo

❖ + 41% di ictus con TOS vs placebo:

29 donne su 1000/anno con TOS

21 donne su 1000/anno con placebo

# Studio WHI (Women's Health Initiative)

## Rischio relativo ed assoluto

- ❖ - 37% di carcinoma del colon con TOS vs placebo
- ❖ - 34% di fratture dell'anca con TOS vs placebo

# Studio WHI (Women's Health Initiative)

La terapia ormonale è sicura:

- ❖ se indicata
- ❖ se personalizzata
- ❖ se tenuta sotto controllo

## **Studio WHI (Women's Health Initiative)**

**La TOS integra la carenza estrogena, cioè completa la quota carente di estrogeni.**

**La necessità di instaurare la TOS dipende dalla quantità di estradiolo endogeno prodotto dalla donna in menopausa**

# **Studio WHI (Women's Health Initiative)**

- ❖ **Donne considerate spesso genericamente uguali e trattate con la stessa dose e con lo stesso tipo di TOS.**
- ❖ **Donne randomizzate ad una sola formulazione di terapia ormonale, senza conoscere se il trattamento fosse adeguato per ciascuna donna.**
- ❖ **Il miglioramento della qualità di vita non è stato considerato, anche se proprio la qualità di vita è quello che la maggioranza delle donne in menopausa chiede alla TOS.**

# **Studio WHI (Women's Health Initiative)**

La forma più sicura di estrogeno è quella transdermica a bassa dose → minor probabilità di stimolare la produzione epatica di metaboliti che potrebbero essere potenzialmente oncogeni.

La via transdermica impiega 17- $\beta$  estradiolo (estrogeno naturale prodotto dall'organismo prima della menopausa) anziché estrogeni coniugati, derivanti dalle urine di cavalla, rappresentate per circa il 50% da estrone solfato.

# **Studio WHI (Women's Health Initiative)**

**E' cruciale l'inizio precoce in menopausa e con basse dosi, rivalutando il caso annualmente.**

**Nello studio WHI, il 66% delle donne iniziò la TOS ad un'età tra 60 e 79 anni.**

# TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA



**Benefici**

**Rischi**

# RISCHI PER LA SALUTE FEMMINILE E CAUSE DI MORTE

## PERCEZIONE

## REALTA'

**K Mammella**

**46%**

**M. Cardio-  
Vascolari**

**34%**

**Tumori non  
specificati**

**16%**

**Altri Tumori**

**12%**

**M. Cardio-  
Vascolari**

**4%**

**Stroke**

**8%**

**AIDS**

**4%**

**K Polmone**

**5%**

**K Ovaio/  
Utero**

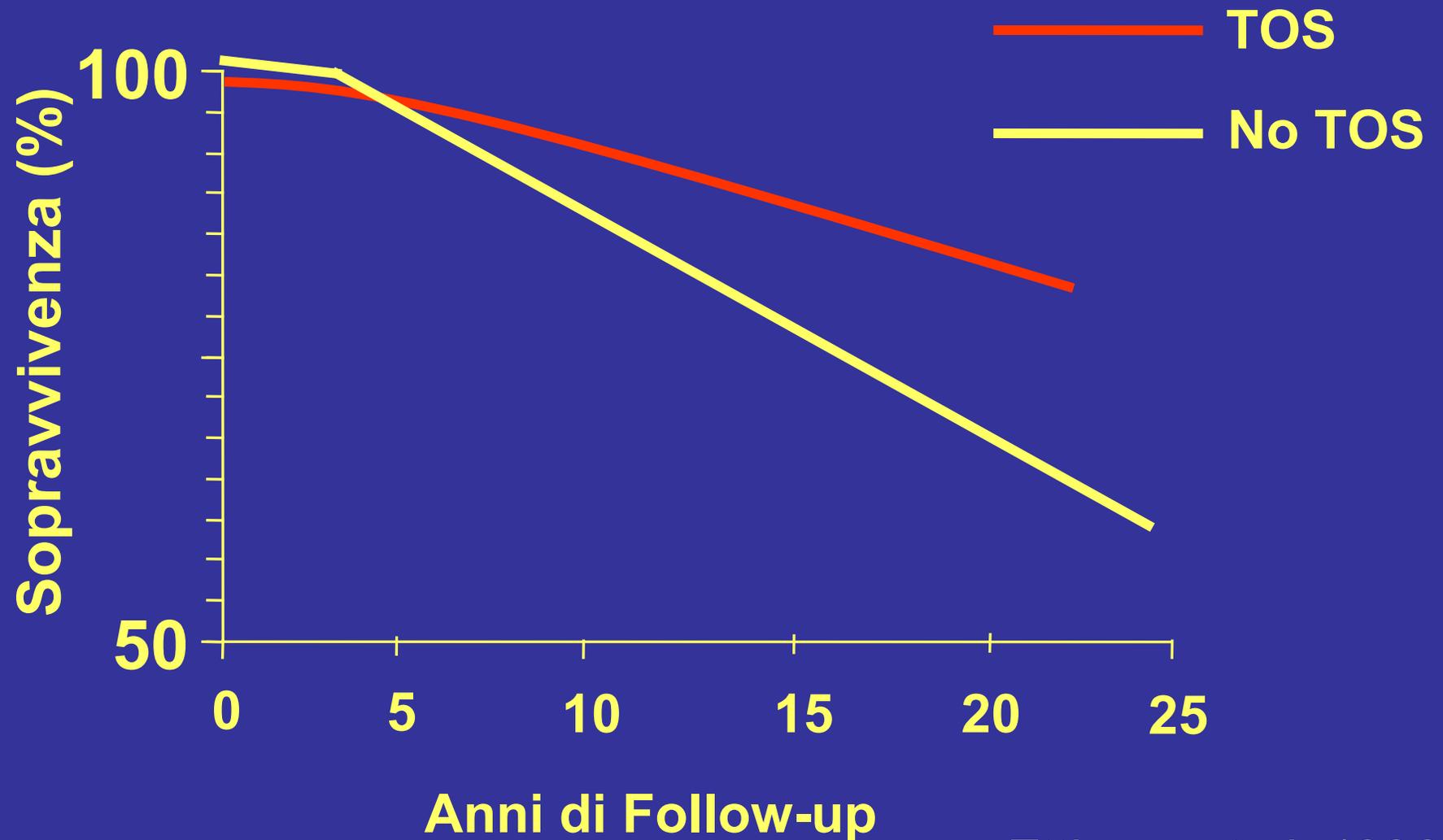
**3%**

**K Mammella**

**4%**

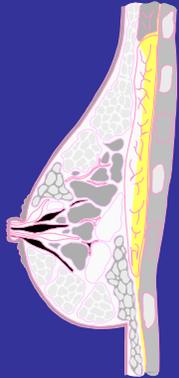
*Lobo, 1999*

# EFFETTO DELLA TOS A LUNGO TERMINE SULLA MORTALITA' FEMMINILE



*Ettinger et al, 1996*

# K MAMMELLA E MENOPAUSA



Una donna di 40 anni ha il 10% di rischio di avere K Mammella entro gli 80 anni;

Una donna di 70 anni ha il 4% entro gli 80 anni.

2.8% di Rischio in più per ogni anno di prolungamento della data della Menopausa

% di Rischio in più per ogni anno di Terapia Sostitutiva (eccesso di rischio se di 5 anni; il rischio recede entro 5 anni).

su 100 Donne di 50 anni sviluppano K mammella entro i successivi 10 anni

su 100 Donne di 50 anni sviluppano mammella attribuibile a TOS (tot 3.1 su

100 donne).

N° di donne che possono sviluppare K Mammella

30-40: 1/250

40-50: 1/77

50-60: 1/42

60-70: 1/36

70-80: 1/34

80-90: 1/45

# **Terapia ormonale sostitutiva e rischio di CA mammario**

**La mancata attuazione della TOS è più dannosa dell'ipotesi di rischio neoplastico**

**L'incidenza di CA mammario può essere aumentata da un uso protratto e ad alte dosi della terapia ormonale sostitutiva, ma la mortalità non aumenta.**

# K ENDOMETRIO E MENOPAUSA

**Il rischio di sviluppare K endometrio con utilizzo di estrogeni è da 2 a 8 volte.**

**Con progestinico stessa incidenza di iperplasia che con placebo.**

*PEPI trial, 1996*

**L'incompleta protezione endometriale associata a terapia estrogeno-progestinica è in parte dovuta al basso dosaggio giornaliero o alla breve durata di somministrazione mensile del progestinico**

**(< 10 gg RR = 3.1; > 10 gg RR = 1.3)      *Grady et al, 1995***

**2.9 RR se progestinico in maniera ciclica per 10 gg al mese**

**0.2 RR se terapia combinata continua**

*Weiderpass et al, 1999*

# **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA**

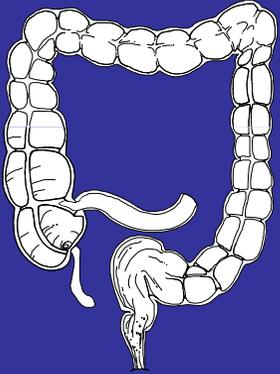
## **Tumore dell'Endometrio (utero)**

**rischio aumentato da 2 a 15 volte  
nell'impiego dei soli estrogeni**



**raccomandato l'impiego di  
progestinico per 10-14 giorni al mese  
standard = 12 giorni**

# K COLON E MENOPAUSA



Dati Epidemiologici suggeriscono una prevalenza nel sesso femminile fino all'età della menopausa, Quindi più frequente nel sesso maschile (*esposizione a estrogeni attivi: estradiolo, più alta incidenza di K Colon*)

La TOS sembra essere protettiva:  
(*E1 > E2 in TOS per os*)

2.67 Donne su 1000

SI USO

RR 0.81(0.63-1.04)

3.3 Donne su 1000

NO USO

*Henderson et al, 1994*

# **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA**

## **Indicazioni della FDA\***

### **Trattamento di**

- **sintomi vasomotori moderati/gravi**
- **atrofia vulvare e vaginale moderata/grave**

### **Prevenzione di**

## **Osteoporosi**

**\*Food and Drug Administration**

# TOS & MENOPAUSA



# AMBIVALENZA & TOS

Patologia Endocrina  Evento Naturale

Privazione estrogenica è “naturale”  
Sopravvivenza di 30 anni oltre il  
limite riproduttivo è “innaturale”

**La menopausa non è una malattia, ma una vulnerabilità, ed è occasione di educazione sanitaria.**

**Il medico ha l'obbligo di proporre TOS**

*La TOS è una decisione di prendersi cura della propria salute in modo preventivo.*

# PERSONALIZZAZIONE & TOS



**Trattamento di sintomi**

**Prevenzione Invecchiamento/  
Malattie**



**TOS a breve termine**

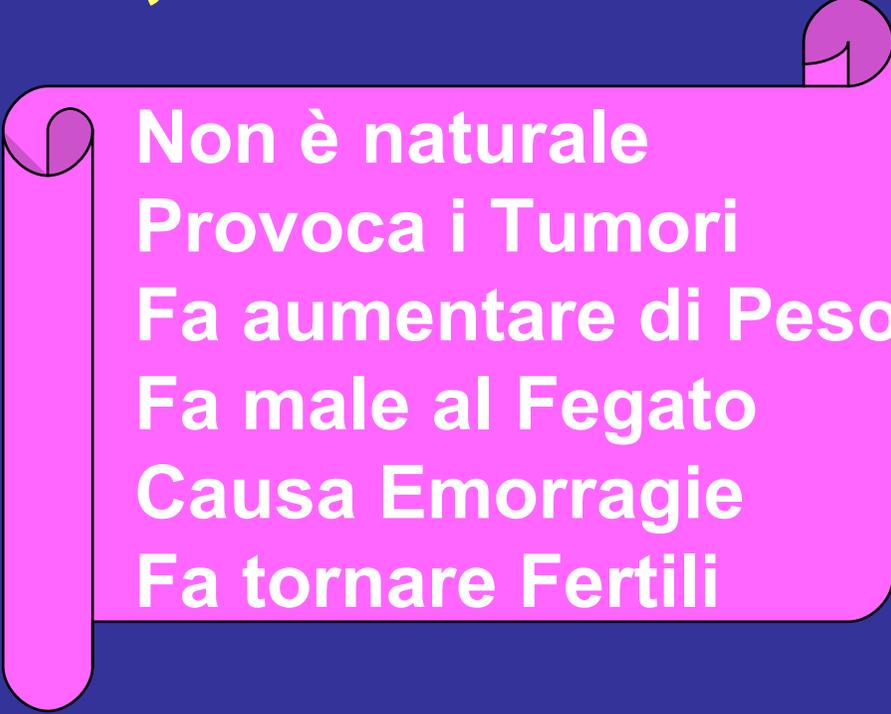
**TOS a lungo termine**

**Informare su benefici, limiti e possibili effetti collaterali  
(tipo, durata, intensità)**

**Programmare follow-up a breve (discutere problemi)**

**Modificare lo schema TOS (dosaggio, via di  
somministrazione, combinazione estro-progestinica)**

# PAURE, PREGIUDIZI & TOS



Non è naturale  
Provoca i Tumori  
Fa aumentare di Peso  
Fa male al Fegato  
Causa Emorragie  
Fa tornare Fertili

**Comprendere la causa dei timori**

**Calcolare insieme alla paziente**

**il rapporto rischio/beneficio**

**Rendere la paziente consapevole e partecipe al**

**processo decisionale**

**Non abbandonare la paziente se non fa quello che diciamo**

# MOTIVAZIONE & TOS

## Motivi Tangibili

(Sintomatologia vasomotoria,  
emotiva, vaginale)

BMD

Problemi cardiovascolari

**50% non fa terapia alla prescrizione o se fa TOS la interrompe entro 1 anno *Coope, 1992***

**> 70% no TOS e <40% fa TOS più di 1 anno *Hammond, 1994***

**Soltanto il 5-6% fa TOS per più di 5 anni *Avis et al, 1995***

**Se programmi educazionali su stile di vita, benefici TOS e rischio per osteoporosi e malattie cardiovascolari fino al 94% di donne ancora in TOS dopo 1 anno *Coope, 1992***

# COMPLIANCE & TOS

Età

Sesso del Medico

Tipo di Terapia

Sollievo dai Sintomi

Comparsa Effetti Collaterali

Progestinico

**Non attendere troppo prima della visita**

**Consiglio amichevole, facile da capire, con semplici istruzioni scritte**

**L'educazione della paziente da parte di un team medico entusiasta, capace di rassicurare sugli effetti collaterali e disponibile a rispondere alle domande aumenta la compliance fino al 92%.**

# INTERRUZIONE DELLA TOS

Effetti Collaterali  
Paura del Cancro  
Consiglio di un Medico  
Inefficacia  
Persistenza del Ciclo  
Consiglio di un'Amica  
Non Comprensione dei Benefici  
Medicalizzazione  
Altro

**Counseling, Regime di Terapia, Personalizzazione**

# EFFETTI COLLATERALI DELLA TOS

## Estrogenici

Tensione Mammaria  
Aumento di Peso  
Ritenzione Idrica  
Cefalea/Eemicrania  
Nausea  
Dolori alle Gambe  
Perdite Vaginali  
Sanguinamenti  
Anomali  
Irritazione Cutanea

## Progestinici

Tensione Mammaria  
Gonfiore  
Sintomi Premestruali  
Acne/Seborrea  
Dismenorrea  
Depressione  
Insonnia/Letargia  
Cambiamenti Libido  
Alopecia/Irsutismo  
Sanguinamenti  
Anomali

**Counseling, Regime di Terapia, Personalizzazione**

# MENOPAUSA & TOS

Visita “centrata” sulla paziente  
Alleanza Terapeutica

**A fronte di una medicina sempre più “scientifica” ed “economicizzata”, il momento magico medico-paziente deve sopravvivere...**

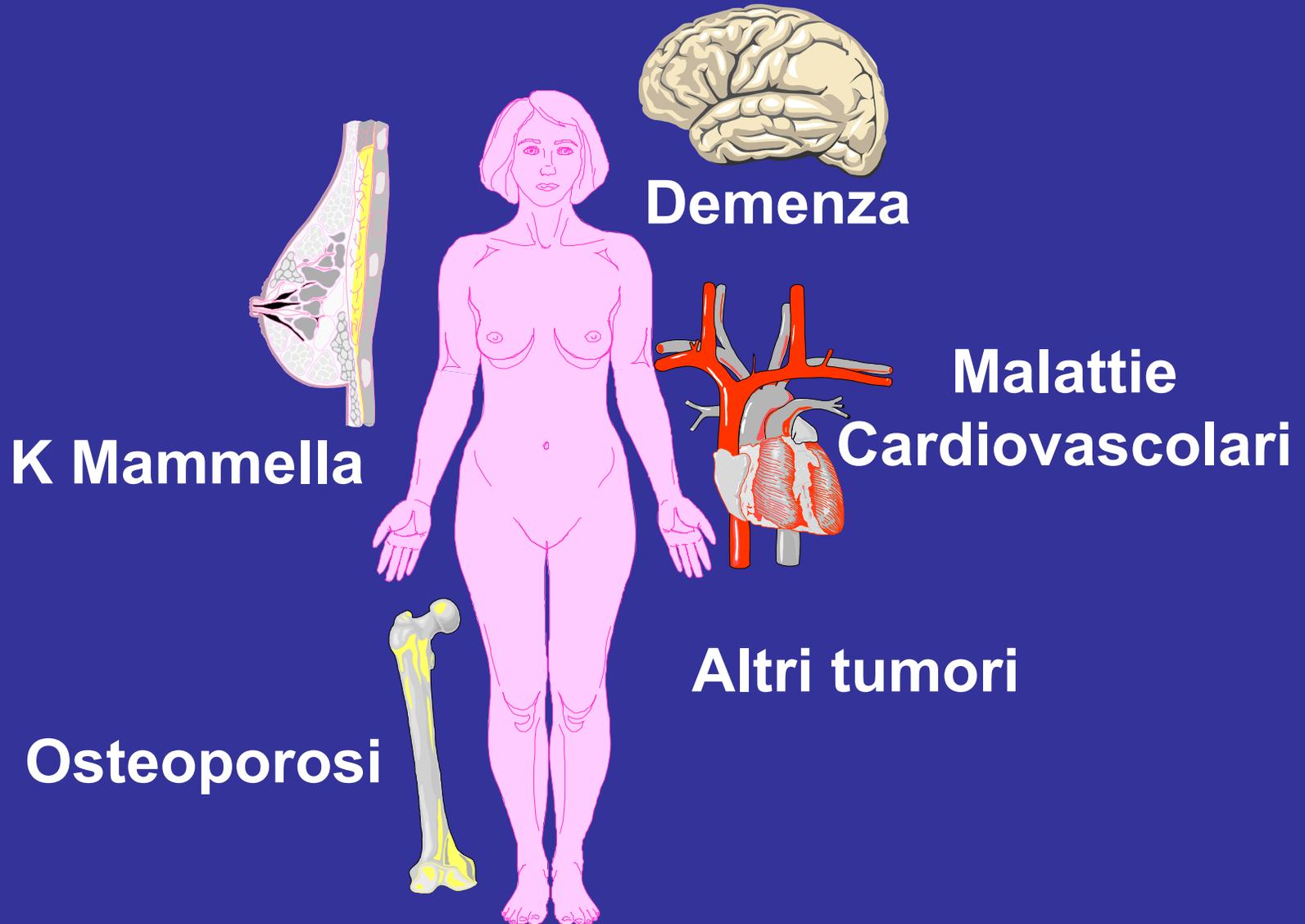
**...non pratichiamo medicina molecolare o virtuale!**

*“Quando la porta si chiude e sono con la mia paziente è ancora un evento speciale, come lo è sempre stato.  
Essere un medico è un privilegio e un piacere che sopravviverà...” Speroff, 1999*

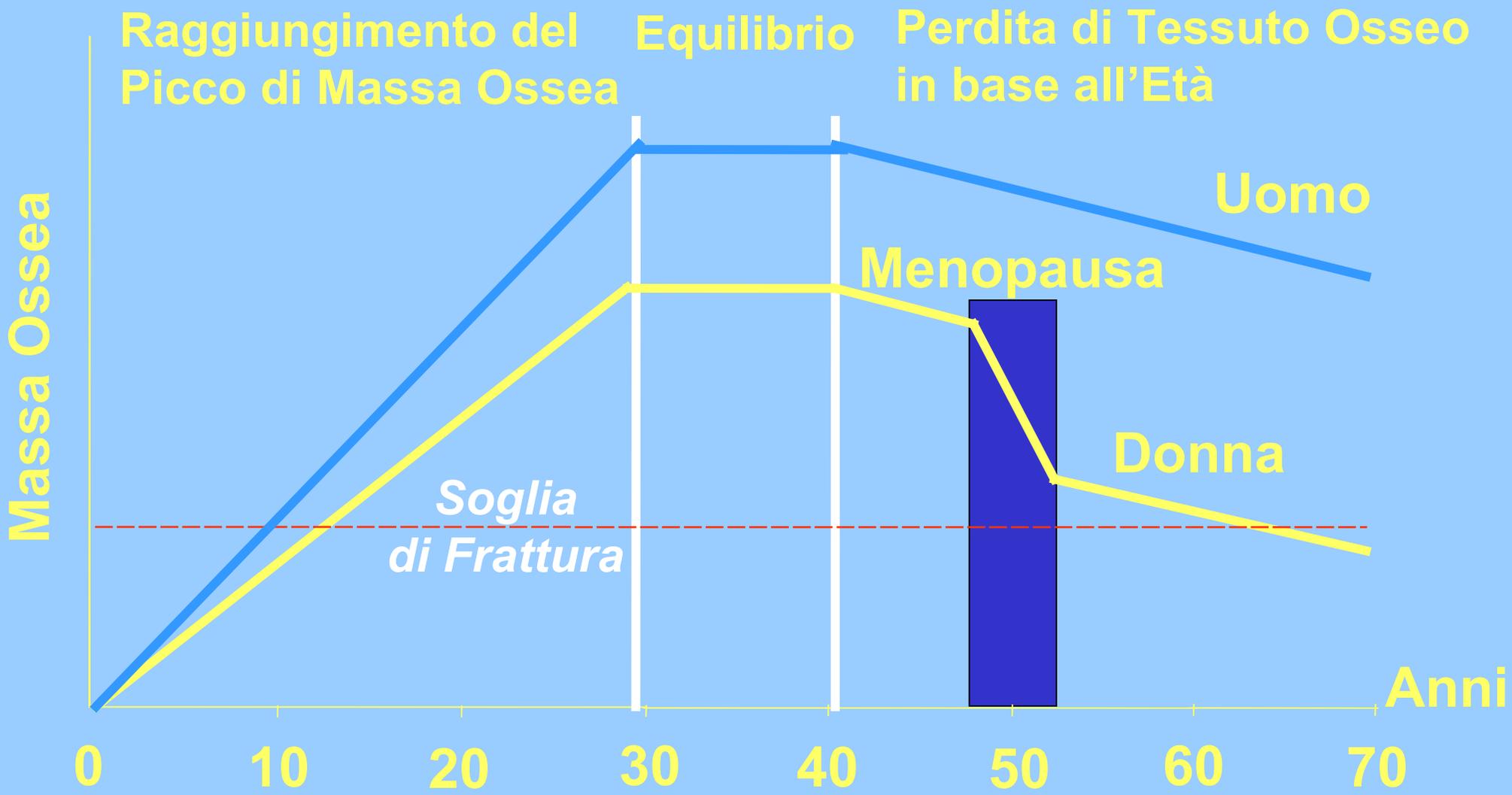
# BENESSERE PSICOFISICO FEMMINILE



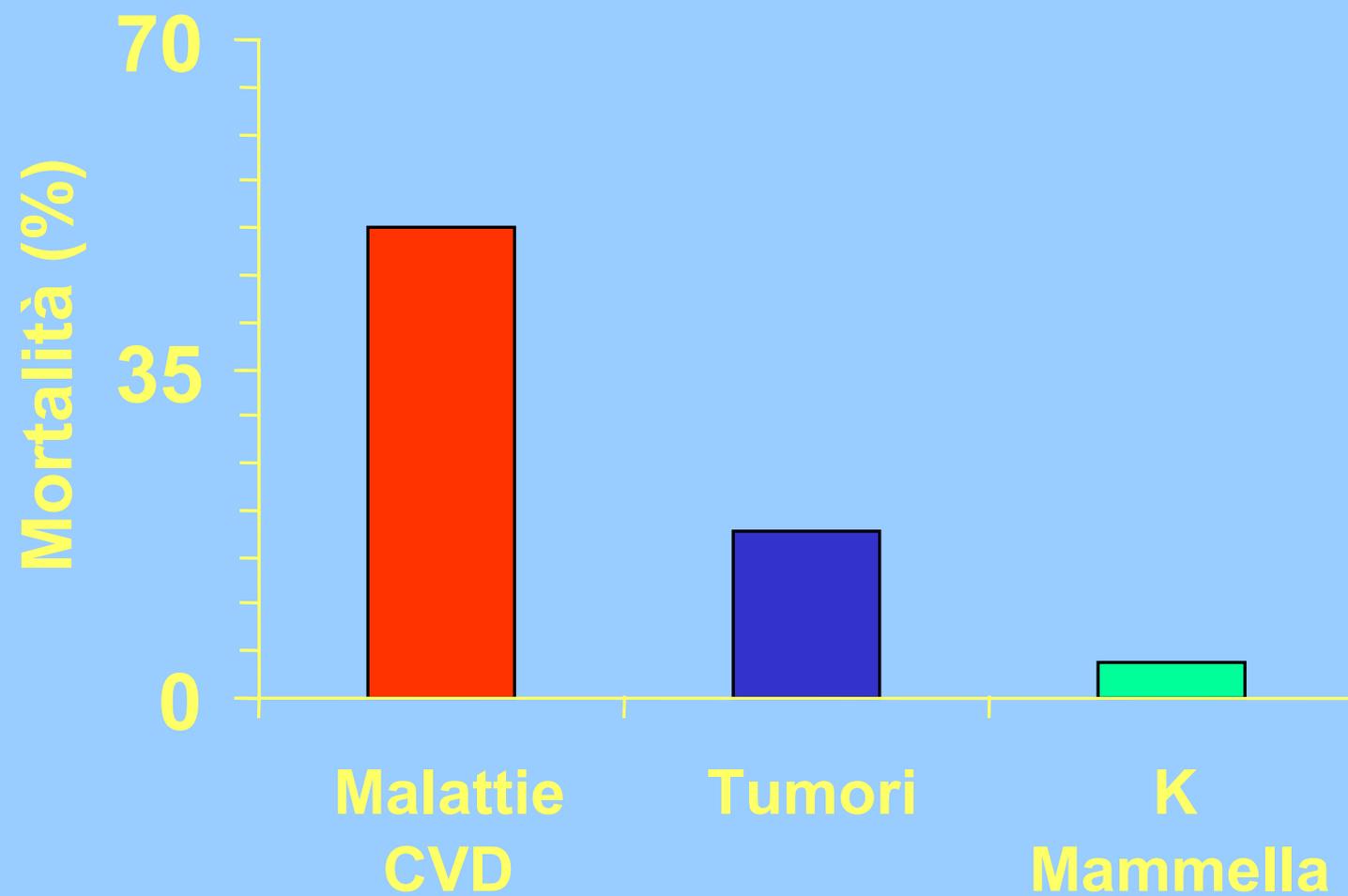
# MALATTIE “A RISCHIO” IN POSTMENOPAUSA



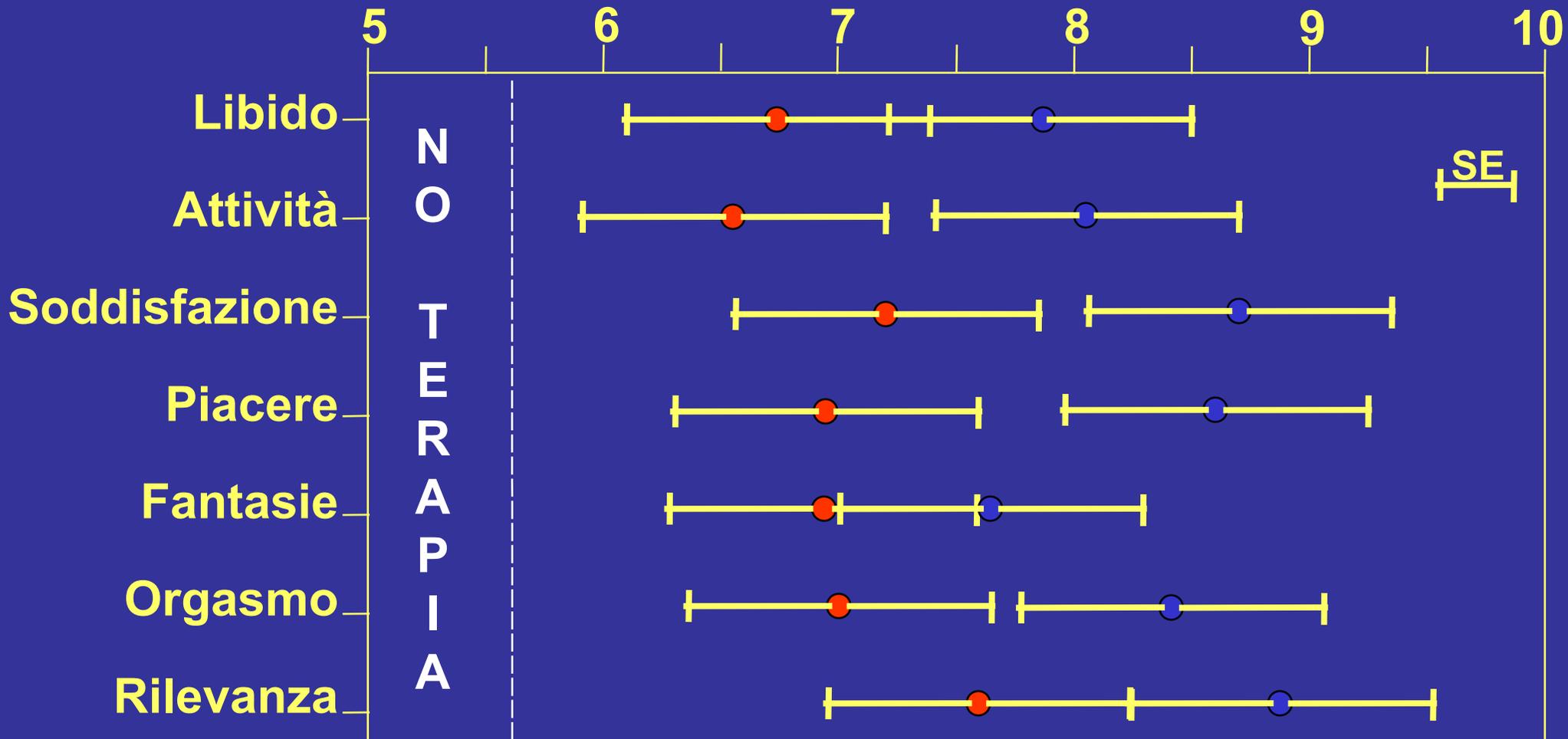
# EVOLUZIONE DELLA MASSA OSSEA



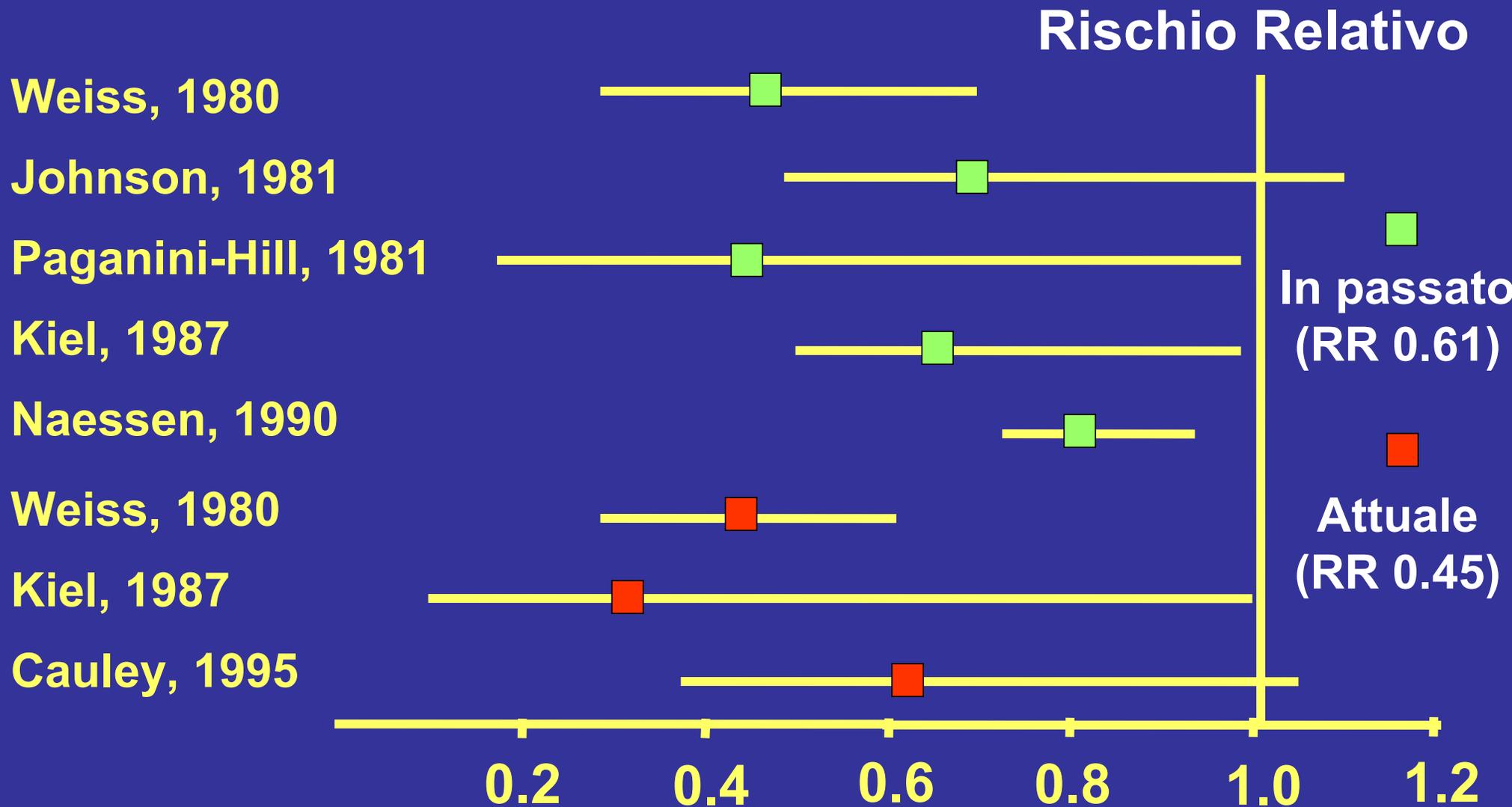
# CAUSE DI MORTALITA' NELLE DONNE DI 50-59 ANNI



# MENOPAUSA & SESSUALITA'

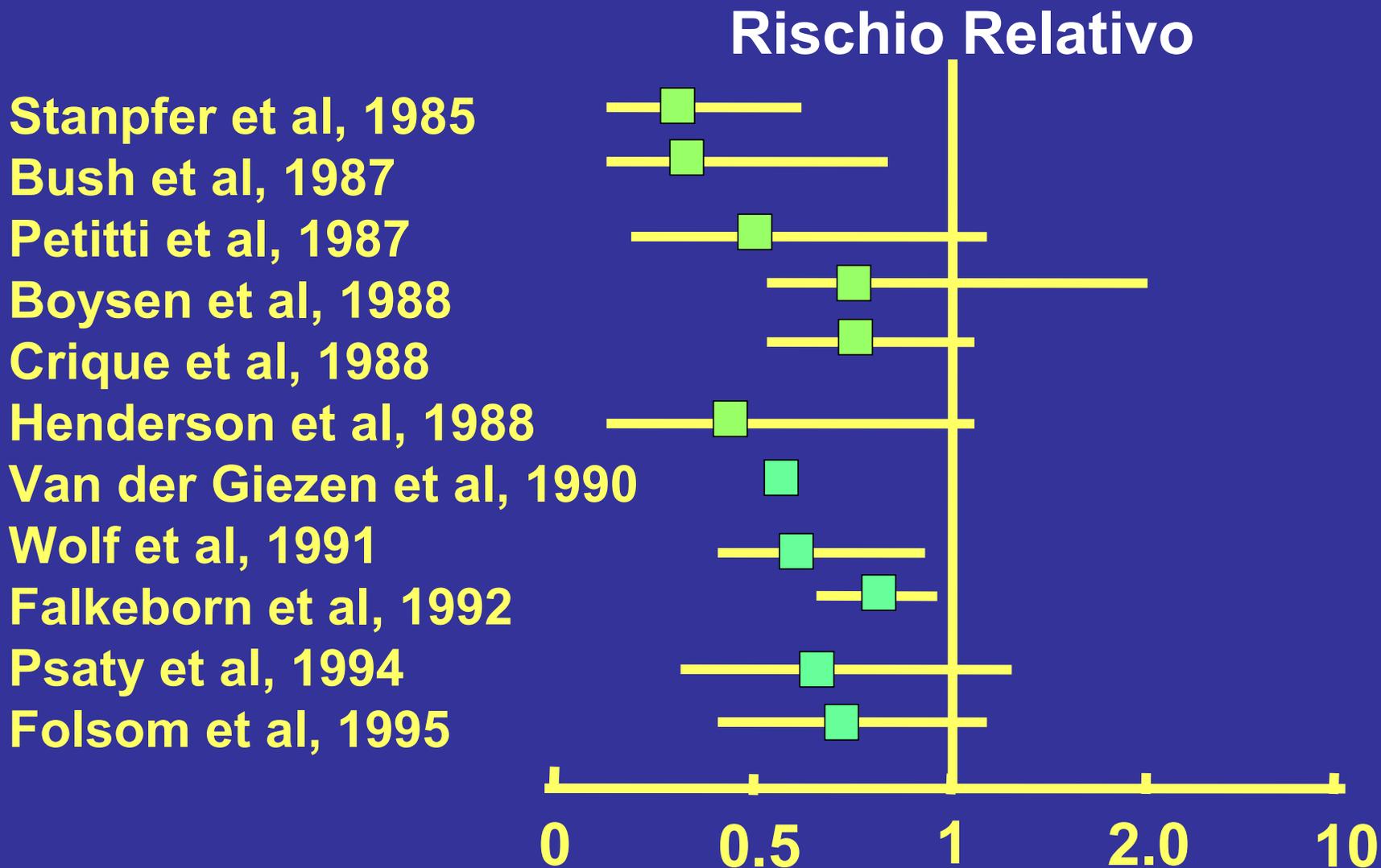


# EFFETTO PREVENTIVO DELLA ERT/TOS SULLE FRATTURE DI FEMORE (ERT= Terapia con solo Estrogeni)

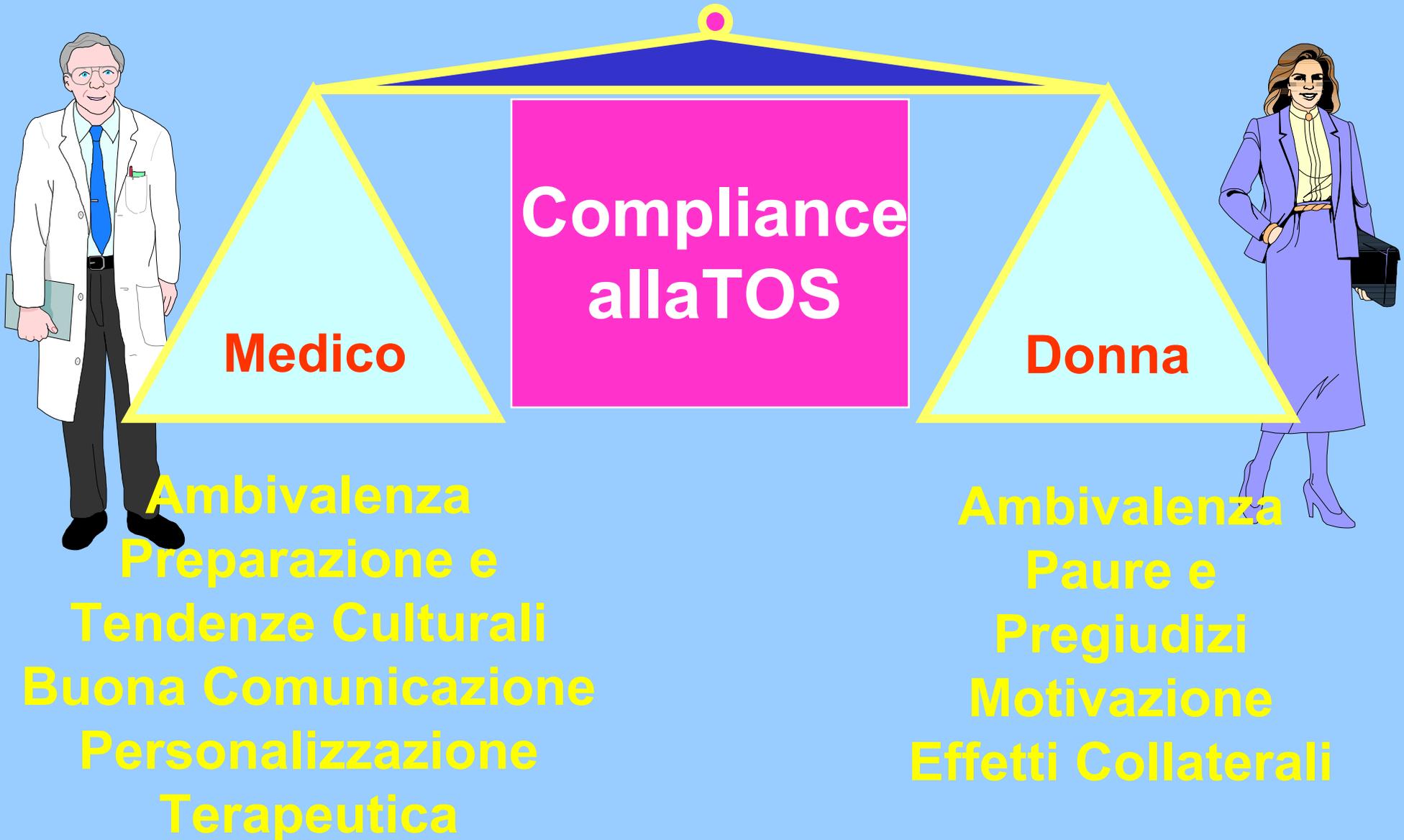


Adattata da Gallagher, 1996

# STUDI OSSERVAZIONALI SULL' ERT/HRT E LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI



# TOS & MENOPAUSA



# PESO CORPOREO E MENOPAUSA



Cambiamenti  
nello Stile di Vita

Modificazioni  
dell'Alimentazione

Alterazioni  
Endocrine

Riduzione del  
Metabolismo  
Basale

Aumento  
Peso Corporeo

Modificazioni  
Forma Fisica

↓ SENSO DI  
BENESSERE

↓ **ESTROGENI**



*Soglia  
Individuale*