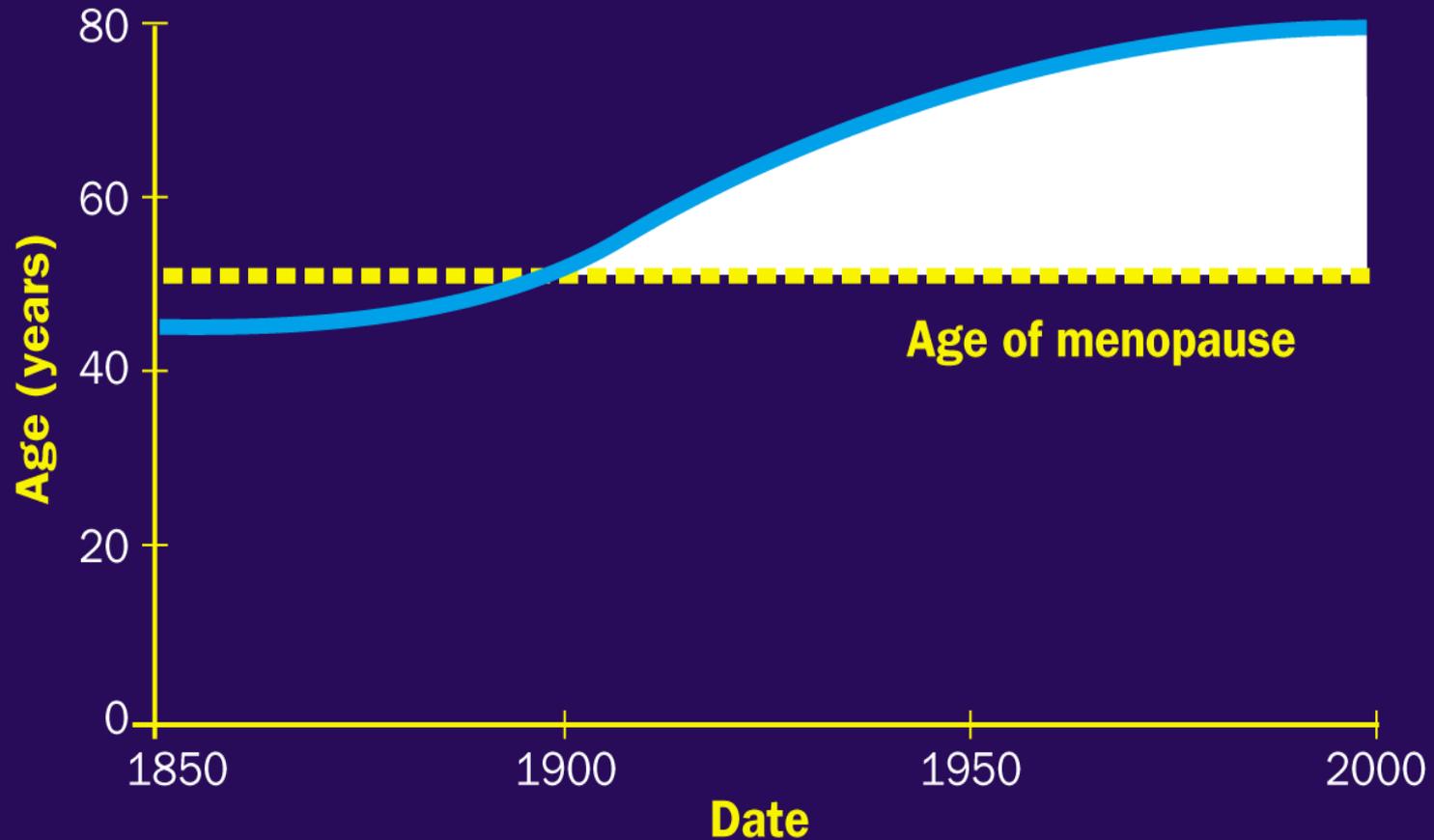


Life Expectancy and Age of Menopause





Il Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna

Le strutture, la spesa, le attività al 31.12.2012
Dossier "Dopo il terremoto del maggio 2012"

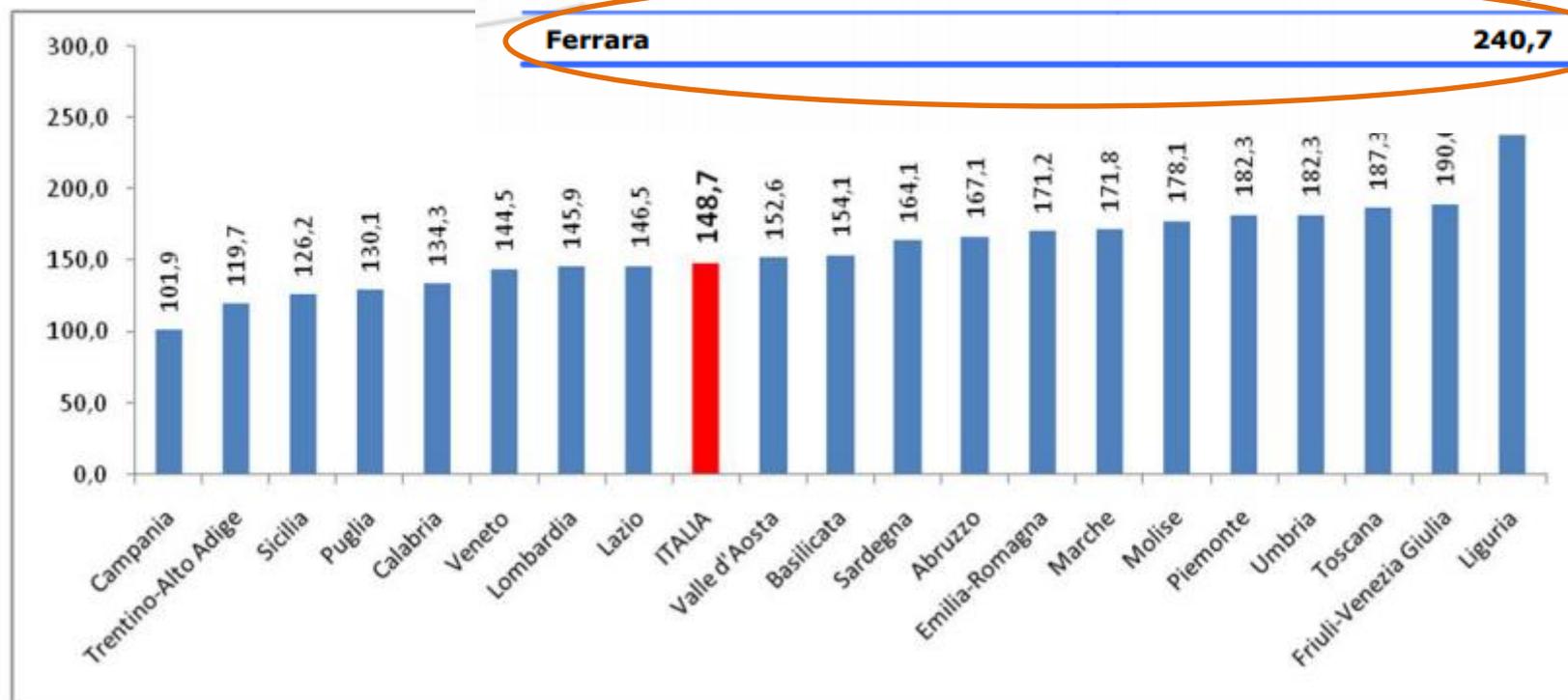
Speranza di vita alla nascita e a 65 anni per sesso (2006-2008)

	alla nascita		a 65 anni	
	M	F	M	F
Piacenza	78,6	83,5	17,6	21,2
Parma	79,0	83,9	17,8	21,5
Reggio Emilia	79,1	84,0	18,1	21,5
Modena	79,7	84,5	18,3	21,8
Bologna	79,5	84,3	18,4	21,7
Ferrara	78,4	83,5	17,6	21,2
Ravenna	80,0	84,6	18,7	22,1
Forlì-Cesena	79,9	84,6	18,7	21,9
Rimini	80,1	84,6	18,8	22,0
Emilia-Romagna	79,4	84,2	18,2	21,6

L'indice di vecchiaia (rapporto popolazione ≥ 65 anni / popolazione ≤ 14 anni $\times 100$) fornisce una misura del grado di invecchiamento di una popolazione.

Reggio Emilia	132,9
Rimini	148,9
Modena	149,1
Forlì-Cesena	170,1
Emilia-Romagna	172,9
Parma	179,3
Bologna	188,8
Ravenna	191,1
Piacenza	194,8
Ferrara	240,7

Figura 5 - Indice di vecchiaia c



Menopause Overview

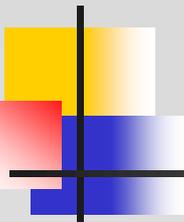
Women spend almost one-half of their lives in menopause stage

- Clinicians need to remain updated on and be comfortable with counseling women on options for symptom relief



Definizione di Menopausa

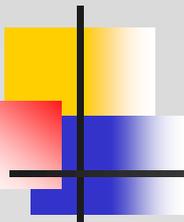
- **Menopausa**: cessazione definitiva dei flussi mestruali a seguito della perdita della funzione ovarica
- La **Carenza Estrogenica** ha ripercussioni significative sulla donna in questa fase della vita
- Da un terzo a metà della vita della donna viene vissuto in postmenopausa



Consistent Terminology Urged (cont'd)

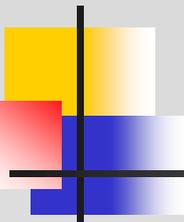
- Natural/spontaneous menopause—Final menstrual period (FMP), confirmed after 12 consecutive months of amenorrhea with no obvious pathologic cause
- Induced menopause—Permanent cessation of menstruation after bilateral oophorectomy or iatrogenic ablation of ovarian function
- Perimenopause/menopause transition—Span of time when menstrual cycle and endocrine changes occur a few years before and 12 months after FMP resulting from natural menopause

(cont'd)



Consistent Terminology Urged (cont'd)

- Early menopause—Natural or induced menopause that occurs well before the average age of natural menopause (51 y), \leq age 45
- Early postmenopause—The time period within 5 y after the FMP resulting from natural or induced menopause



Consistent Terminology Urged (cont'd)

- Premature menopause—Menopause reached \leq age 40, whether natural or induced
- Premature ovarian insufficiency—Ovarian insufficiency experienced under age 40, leading to permanent or transient amenorrhea

(cont'd)

Altri concetti

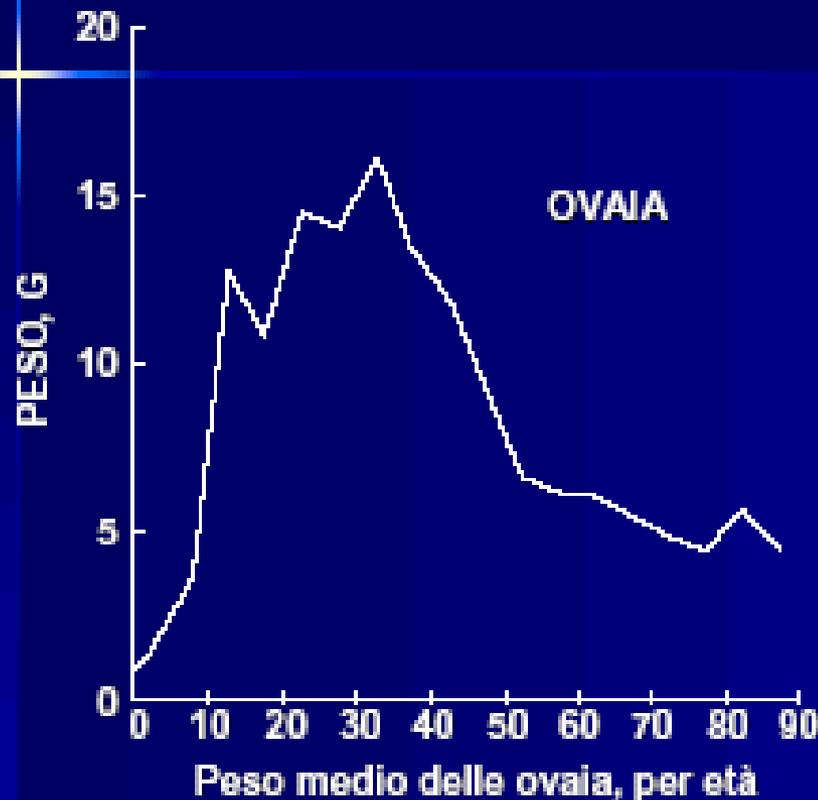
- Climaterio** = fase della vita della donna durante la quale più facile è la comparsa delle modificazioni endocrino-riproduttive legate al venir meno della funzione ovarica (da 45 a 55 anni)
- Pre-menopausa** = cicli mestruali regolari
- Peri-menopausa** = irregolarità mestruali legate al venir meno della funzione ovarica (instabilità endocrina e resistenza follicolare)
- Post-menopausa** = scomparsa definitiva dei flussi mestruali (almeno 12 mesi di amenorrea)
- Sindrome climaterica** = presenza di disturbi ormono-correlati durante il periodo del climaterio

Ovaio:

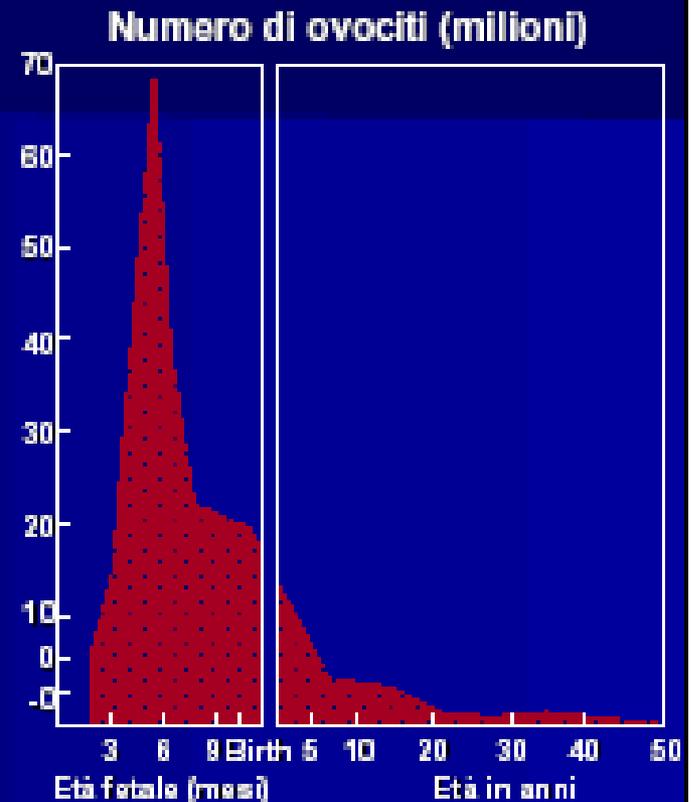
Prof. F. S. Pansini - Unife



modificazioni morfologiche e declino follicolare



Modificazione delle ovaia correlate all'età dalla nascita alla senescenza*



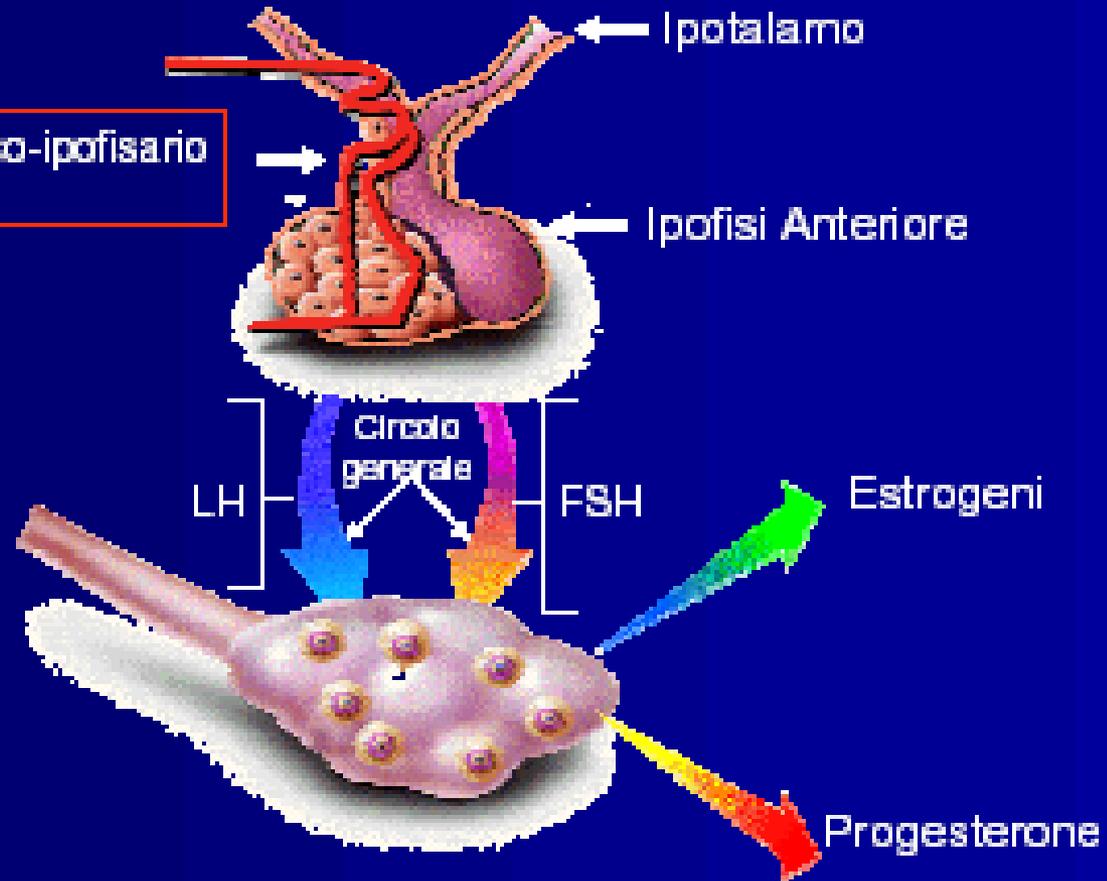
Declino follicolare

Modificazioni volumetriche dei follicoli correlate all'età 4

*Da: Tavola L. Ann Chir Ginecol Fean. 1955;47:232-244.

Circolazione ipotalamica-ipofisaria

Circolo ipotalamico-ipofisario
GnRH



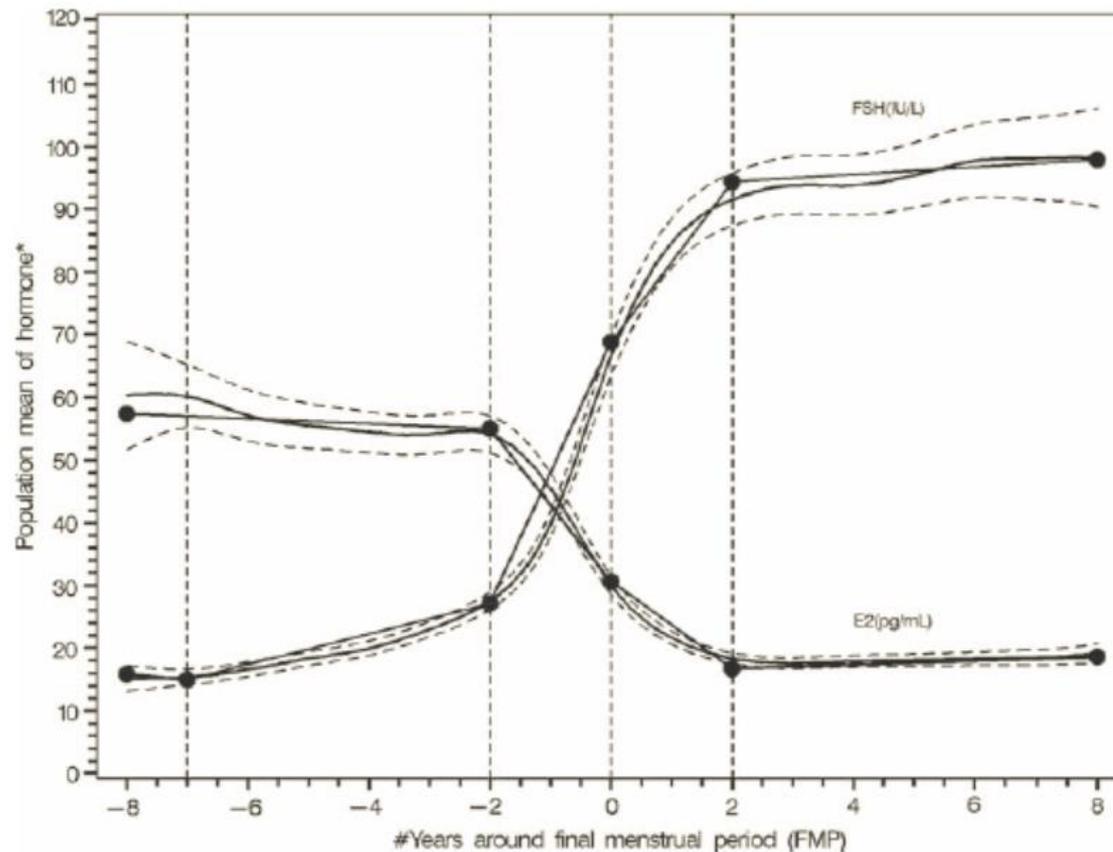
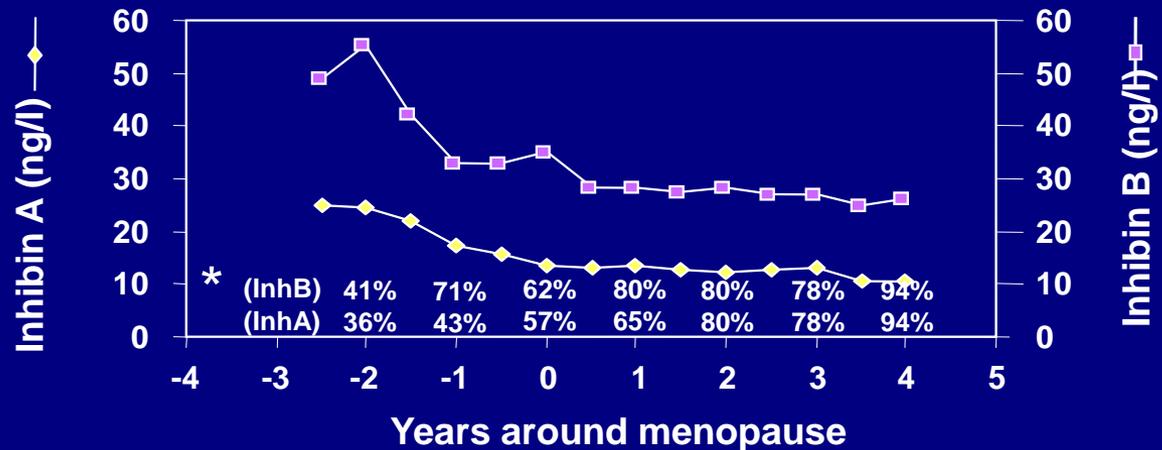
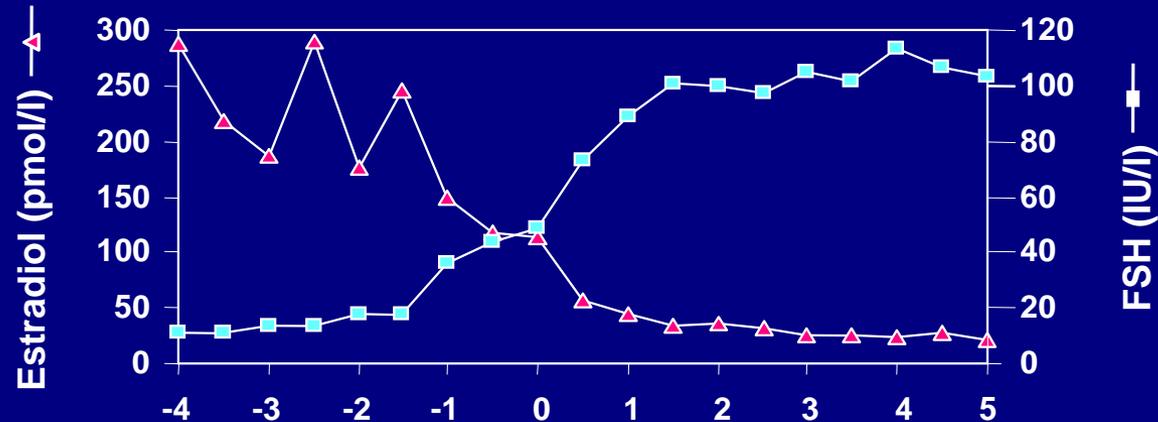


Figure 1 Adjusted population means (95% CI) for segmented mean profiles of follicle-stimulating hormone and estradiol across the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation ($n = 1,215$). *, The y axis is unitless. The units of hormone are marked in the corresponding curves. Reproduced with permission from Randolph *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746-754

Geometric mean annual hormone levels relative to date of final menses



* Percent of samples with undetectable inhibin

□ L'inibina b è il più potente inibitore dell'FSH ed è prodotta dai follicoli dell'ovaio: si riduce quando il loro numero è prossimo all'esaurimento. La riduzione dei livelli dell'inibina B porta, a sua volta, a un aumento dell'FSH.

□ Anche l'ormone antimulleriano, altro prodotto dei follicoli ovarici, si riduce con l'esaurimento funzionale ovarico

Anti-Müllerian hormone (also called Müllerian inhibiting substance), a member of the TGF super family and a product of preantral and small antral follicles, is under investigation as a marker for the size of the ovarian follicle pool⁴ and a promising predictor for the occurrence of the transition

Other endocrine features

- Loss of LH response to an estradiol challenge in the perimenopause^{1,2}
- Predominant circulating estrogen in reproductive life is estradiol, secreted by the ovary; postmenopausally it is estrone, produced by peripheral androgen aromatization³

La diagnosi : la clinica , il laboratorio

I dosaggi ormonali:

□ il dosaggio plasmatico dell'ormone FSH (Follicle Stimulating Hormone)

Livelli di FSH superiori a 30 mUI/mL, in un prelievo effettuato in terza giornata da una donna in età fertile, indicano che la riserva di follicoli ovarici è limitata

Livelli tra 10 e 30 mUI/ml indicano che l'ovaio comincia a rispondere agli stimoli ormonali con più difficoltà

Livelli di FSH superiori a 40 mU/ml in due dosaggi consecutivi, effettuati a distanza di un mese indicano una cessazione della funzionalità ovarica

□ il dosaggio degli estrogeni (17beta estradiolo)

Livelli < 20 pg/ml indicano che l'ovaio ha esaurito le scorte di follicoli e produce estrogeni in modo ormai residuale.

Tuttavia, le modificazioni ormonali sono estremamente variabili e imprevedibili. Non esiste un modello scientifico, basato per esempio sui livelli di FSH ed estradiolo, che consista di prevedere quando comparirà esattamente la menopausa.

Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging

Siobán D. Harlow PhD¹, Margaret C. Case MD, NCMP², Janet E. Hall MD³, Roger Lobo MD⁴,
Pauline Maki PhD⁵,
Tobie J. de Villiers M

¹Department of Epider
Heights, OH, USA; ³T
of Obstetrics and Gyn
of Illinois, Chicago, IL
Bethesda, MD, USA; ⁸
Cape Town, South Afr

Key words: REPRODUC
ANTRAL FOLLICLE COL

ABSTRACT

Objective The aim of this article is to summarize the recommended updates to the 2001 Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) criteria. The 2011 STRAW + 10 reviewed advances in understanding of the critical changes in hypothalamic–pituitary–ovarian function that occur before and after the final menstrual period.

Methods Scientists from five countries and multiple disciplines evaluated data from cohort studies of midlife women and in the context of chronic illness and endocrine disorders on change in menstrual, endocrine, and ovarian markers of reproductive aging including antimüllerian hormone, inhibin-B, follicle-stimulating hormone, and antral follicle count. Modifications were adopted by consensus.

Results STRAW + 10 simplified bleeding criteria for the early and late menopausal transition, recommended modifications to criteria for the late reproductive stage (Stage –3) and the early postmenopause stage (Stage +1), provided information on the duration of the late transition (Stage –1) and early postmenopause (Stage +1), and recommended application regardless of women's age, ethnicity, body size, or lifestyle characteristics.

Conclusions STRAW + 10 provides a more comprehensive basis for assessing reproductive aging in research and clinical contexts. Application of the STRAW + 10 staging system should improve comparability of studies of midlife women and facilitate clinical decision making. Nonetheless, important knowledge gaps persist, and seven research priorities are identified.

STRAW: Stages of Reproductive Aging

	Menarche				FMP (0)						
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE				
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late	
					<i>Perimenopause</i>						
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

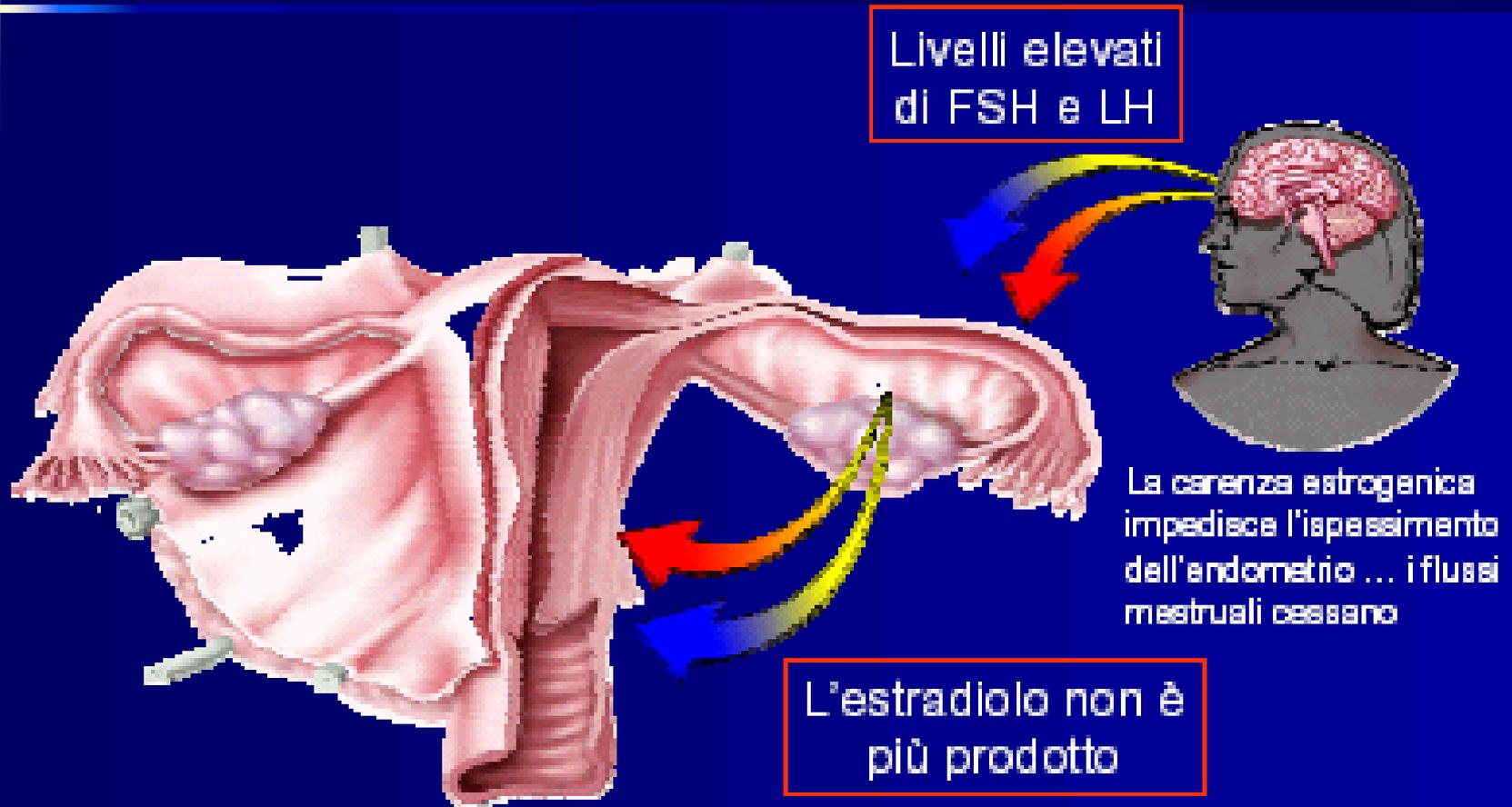
**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard

67-69

The Menopause Transition: Clinical Manifestations

- VMS
- VVA
- Menstrual cycle changes
- Breast tenderness
- Sleep disturbances
- Mood disorders
- Changes in sexual interest
- Metabolic changes

Postmenopausa: *Le mestruazioni cessano*



ORGANI BERSAGLIO DELLA CARENZA ESTROGENICA

- **Sintomi vasomotori e neurovegetativi:**
 - Vampate, palpitazioni (50%)
 - Disturbi del sonno ed emozionali, HSDD (45-63%)
 - Calo di energia (68%)
 - Artromialgie (58%)
- **Atrofia urogenitale e mammaria**
- **Malattia cardiovascolare**
- **Osteoporosi**
- **Stipsi**
- **Secchezza cutanea e delle mucose**

CERVELLO

OCCHIO

DENTI

MAMMELLA

CUORE

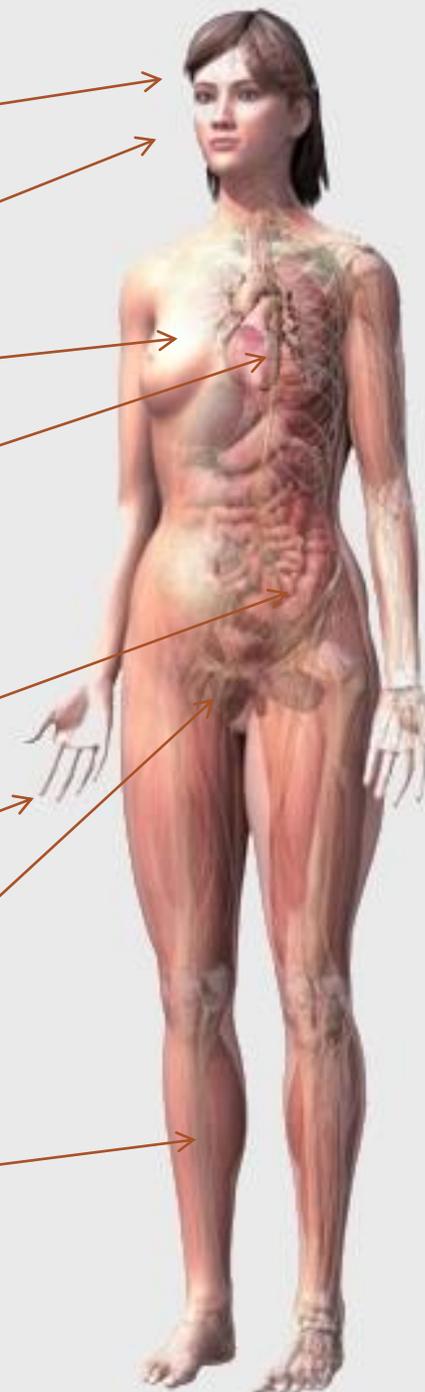
COLON

CUTE

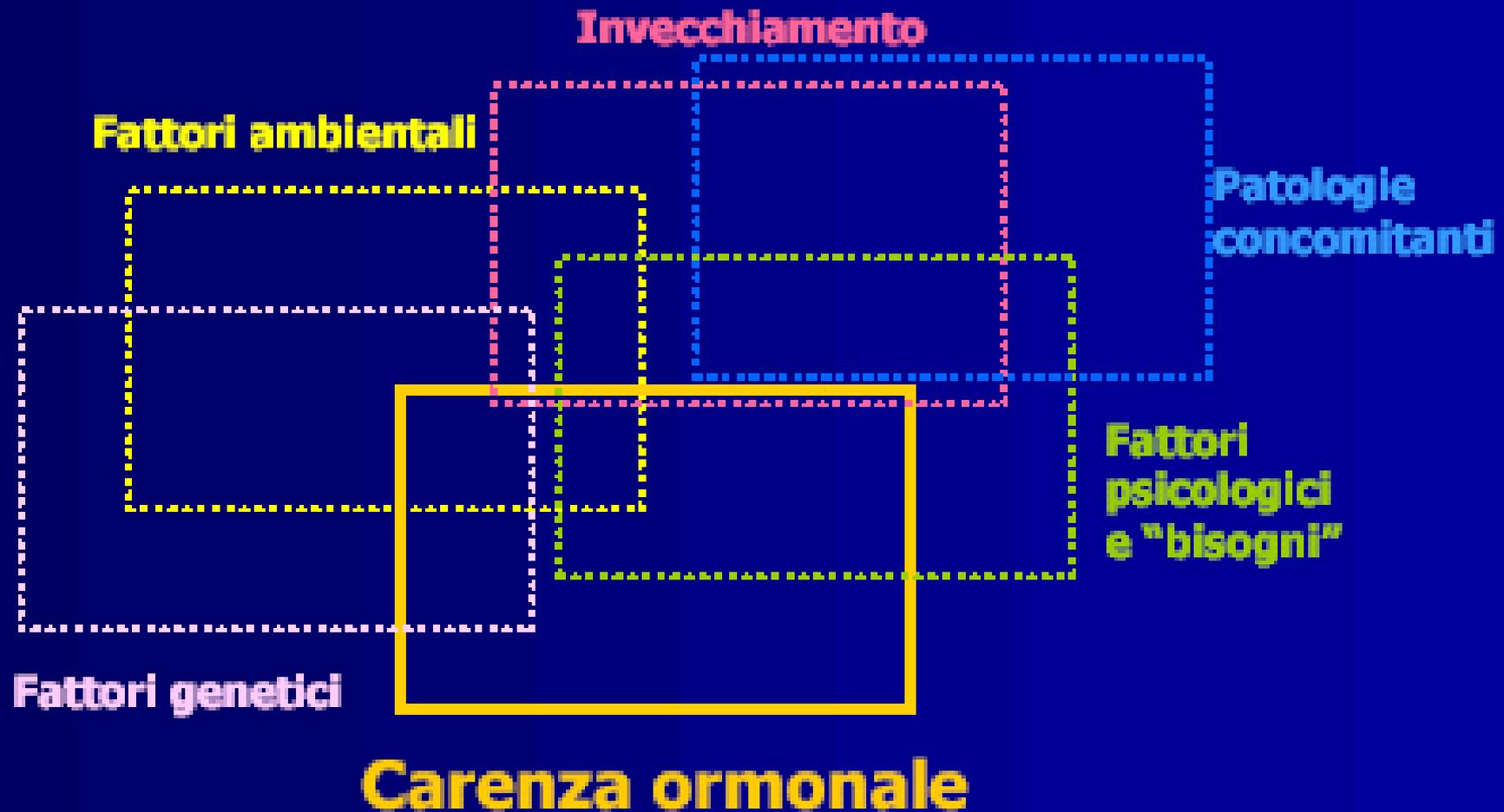
TRATTO

UROGENITALE

OSSO



Multifattorialità dei disturbi climaterici: *non solo la carenza ormonale*



SINTOMI VASOMOTORI , NEUROVEGETATIVI E DISTROFICI E QOL:

- Interfere with daily activities
- Impact on other members of family
- Interfere with sleep cycle
- Impair sexual function
- Result in :
 - fatigue
 - Loss of concentration
 - Depression



S. Neurovegetativa “Jatrogena”

- Ovarian tissue is highly sensitive to the radiation or cytotoxic regimens commonly used in breast, colorectal, gynecologic, and hematologic cancers.
- Nel ca. mammario ormono-sensibile e nelle neoplasie ginecologiche la soppressione della produzione o dell'attività estrogenica contribuiscono a migliorare la prognosi
- Sospensione di terapie sostitutive in corso in post-menopausa dopo diagnosi di tumore ormonodipendente

-Ogni anno circa il 25% delle diagnosi di tumore della mammella avviene in donne in età riproduttiva

-70-80% va incontro a menopausa precoce per trattamenti chemioterapici adiuvanti e trattamenti ormonali antiestrogenici.

-Sintomi da carenza di estrogeni sono più frequenti il (70% delle donne), e più intensi vs menopausa fisiologica



TABLE 3. Vasomotor symptoms: menopause clinic and menopause symptoms after cancer clinic at King Edward Memorial Hospital

	Noncancer participants		Cancer survivors		P
	n (%) ^a	n (%)	Odds ratio (95% CI)		
Current severe trouble	89 (61.0)	639 (78.7)	1.71 (1.06-2.74)	0.027	
Vasomotor symptoms	84 (56.4)	622 (75.1)	1.70 (1.08-2.67)	0.022	
Hot flushes	82 (55.0)	555 (67.7)	1.41 (0.90-2.18)	0.13	
Night sweats		639 (76.0)	2.56 (1.67-3.93)	<0.001	
Past 24 h	83 (54.2)	506 (79.2) ^b	0.60 (0.26-1.36)	0.22	
Any hot flushes	74 (89.2) ^b	386 (60.4) ^b	2.18 (1.23-3.87)	0.008	
Mild or moderate flushes	33 (39.8) ^b	201 (31.5) ^b	3.61 (1.50-8.73)	0.003	
Severe or very severe flushes	13 (15.7) ^b				
≥10 flushes		266 (61.3)	0.77 (0.44-1.36)	0.37	
Past-week severe trouble	62 (60.8)	326 (74.6)	1.65 (0.93-2.91)	0.09	
Poor sleep	55 (53.9)	252 (57.5)	1.14 (0.66-1.97)	0.64	
Hot flushes	47 (46.1)	104 (24.8)	0.82 (0.44-1.53)	0.54	
Night sweats	22 (22.0)				
Cold sweats					

Odds ratios adjusted for age at menopause, age at visit, and current use of hormone therapy. Denominators vary according to completion of instrument.
 Boldface indicates statistically significant relationship ($P < 0.05$).

After cancer treatment, troublesome menopausal symptoms are common but poorly understood

Cancer survivors (n = 934) and noncancer participants (n = 155) did not significantly differ by age at menopause (46 y) or age at first clinic visit (51 y). **Cancer survivors were more likely than noncancer participants to be severely troubled by vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats; odds ratio, 1.71) and reported more frequent (6.0 vs 3.1 in 24 h; P < 0.001) and more severe (P = 0.008) hot flushes.**

- Only 21% of women experiencing HFs were receiving treatment for them, and most participants described no knowledge or poor knowledge of HF treatment options. (Garcia MK, Cancer, 2015)

Estrogen withdrawal does not explain the etiology of hot flushes

- There are no correlations between hot flush occurrence and plasma, urinary and vaginal levels of estrogens
- Nor are there differences in plasma levels between asymptomatic and symptomatic women

Estrogen withdrawal is necessary to explain the occurrence of hot flushes, but is not, by itself, sufficient to do so

Ipotesi patogenetica: disfunzione termoregolatoria alla base dei sintomi vasomotori in cui i normali meccanismi di termodispersione vengono attivati in maniera inappropriata;

restringimento della cosiddetta “fascia termoneutrale” all’interno della quale non si innescano meccanismi di adattamento termoregolatorio.

Possibile aumentata responsività vascolare periferica
(Archer DF, Climacteric, IMS 2011)

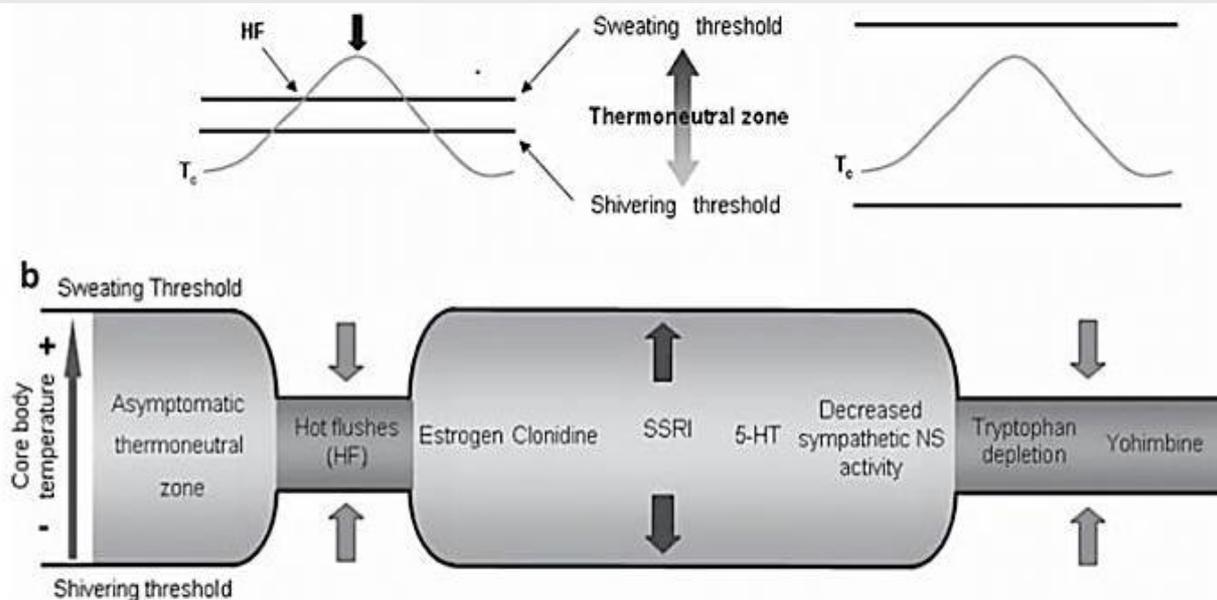


Figure 1 (a) Small core body temperature (T_c) elevations acting within a reduced thermoneutral zone trigger hot flushes (HF) in symptomatic postmenopausal women; (b) the factors that influence the thermoneutral zone. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; 5-HT, serotonin; NS, night sweat

Prevalence and Timing of VMS

When do VMS occur?

- Experienced by > 50% of menopausal women^a
- Usually begin during the menopause transition
- Mean duration bothersome VMS: 10.2 y^b
 - VMS can persist 6 mo to 10+ y, with ↓ frequency and intensity over time
 - Some experience VMS > 11 y

a. Nelson HD. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005;1-6.

b. Freeman EW, et al. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1095-1104.

Sintomi Vasomotori:

Prevalenza

- > 75% delle donne riferisce comparsa di vampate di calore nei 2 anni prima e dopo la menopausa
- Sono il primo motivo per cui una donna richiede una terapia
- 25% delle donne rimane sintomatico per > 5 anni

Prevalenza delle Vampate di Calore



Ethnic Differences: SWAN Study

VMS less frequently experienced

- Japanese and Chinese women (OR, 0.47-0.67)*

VMS more frequently experienced

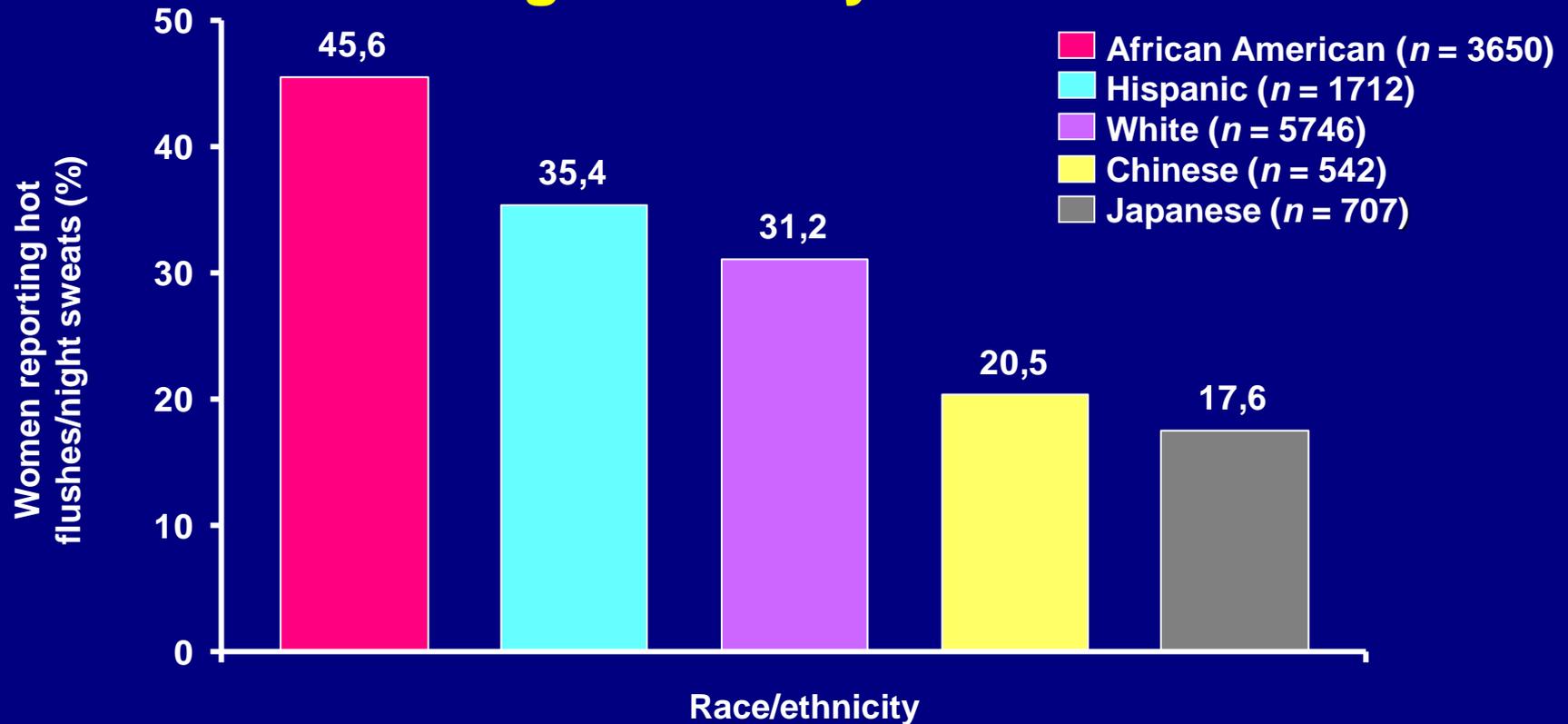
- African-American women (OR, 1.17-1.63)*

Results of SWAN study “suggest that lifestyle, menstrual status, race/ethnicity, and socioeconomic status affect symptoms...”

*Compared to white women

SWAN study: reported prevalence of vasomotor symptoms in perimenopausal women

Ages 40–55 years



n = 12,357; SWAN = Study of Women's Health Across the Nation

Sintomi psicologici-emozionali

- ↓ Depressione
- ↓ Stanchezza
- ↓ Irritabilità
- ↓ Perdita di energia
- ↓ Perdita di memoria
- ↓ Mancanza di concentrazione
- ↓ Ansietà
- ↓ Diminuzione della libido

Treatment of VMS: Lifestyle Modifications

- Keep core body temperature as cool as possible
 - Layered clothing, lowered thermostat
- Avoid perceived personal hot flash triggers
 - Smoking, alcohol, coffee, hot beverages, spicy foods, emotional stress
- Maintain a healthy body weight
- Exercise regularly
- Practice relaxation techniques
- Try paced respirations

Treatments of VMS: Nonprescription Options

- Best studied options:
 - Soy-extract^a and red clover isoflavones^b
 - Black cohosh^b
 - Chinese herbs^c
- None of these options have consistently been found more effective than placebo^{a-c}
- Trials comparing efficacy of nonprescription agents to HT→HT substantially more effective

a. Levis S, et al. *Arch Intern Med*. 2011;171:1363-1369.

b. Geller SE, et al. *Menopause*. 2009;16:1156-1166.

c. Kaunitz AM. *Menopause*. 2009;16:428-429.

Treatments for VMS: Prescription Therapy (Nonhormonal)*

- Antidepressants†
 - SNRI: venlafaxine; desvenlafaxine
 - SSRI: paroxetine; fluoxetine
- Gabapentin
- Clonidine†

All reduced number and severity of hot flushes (compared with placebo).

*Represents off-label use.

†Reductions were significant compared with placebo.

NAMS. *Menopause Practice, A Clinician's Guide*. 4th edition; 2010.

Rada G, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004923.

Treatments for VMS: Prescription Therapy (Hormonal)

Estrogen used for many decades for VMS

- Most effective treatment
 - Numerous randomized, placebo-controlled trials
 - 75% reduction in VMS frequency
 - Significant reduction in VMS severity

Oral and transdermal estrogen have similar efficacy

Nelson HD. *JAMA*. 2004;291:1621-1625.

MacLennan AH, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD002978.

Nelson HD. *Lancet*. 2008;371:760-770.

Disturbi del trofismo delle mucose e della cute

Principali segni obiettivi:

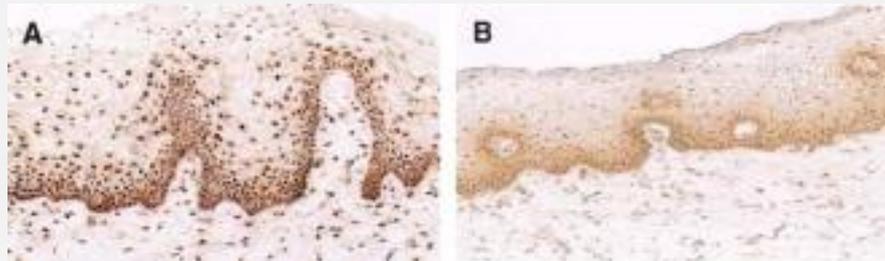
- κ Atrofia ghiandola mammaria
- κ Mucosa vaginale sottile/atrofica
- κ Vulva sottile/atrofica
- κ Atrofia del trigono vescicale
- κ Cute anelastica e atrofica
- κ Diminuzione della tonicità del supporto pelvico

Principali sintomi:

- Secchezza vaginale e cutanea
- Dispareunia
- Pollachiuria e urgenza
- Prurito vulvare

ESTROGENI

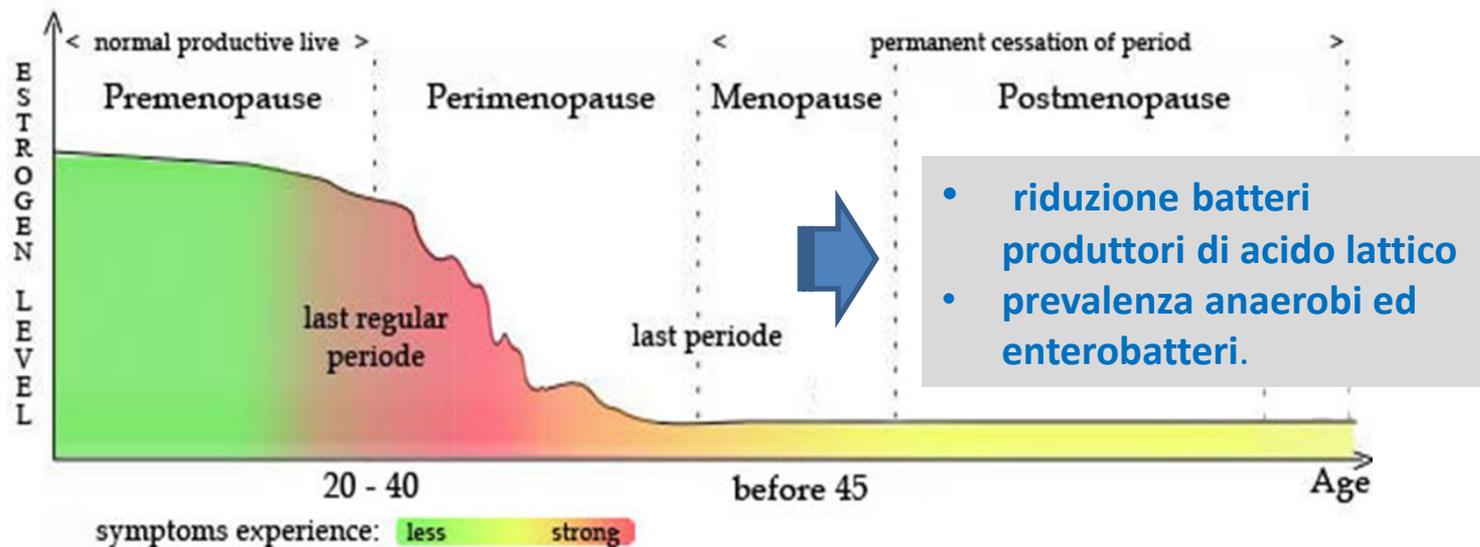
- ❑ **Spessore epiteliale ed elasticità tessutale**
- ❑ **Flusso sanguigno vaginale**
- ❑ **Permeabilità paracellulare vaginale e cervicale**
- ❑ **Secrezioni**
- ❑ **pH vaginale**



Staining for estrogen receptor (ER) α , J.B. Gebhart 2001

- *ER α presenti nei tessuti vaginali sia in premenopausa che in postmenopausa*
- *ER β scarsamente o per nulla espressi nel tessuto vaginale in postmenopausa.*
- *Densità ER è maggiore a livello vaginale e progressivamente ridotta in corrispondenza dei genitali esterni e della cute.*
- *ER sono presenti a livello dell'uretra del trigono vescicale e della muscolatura del pavimento pelvico*

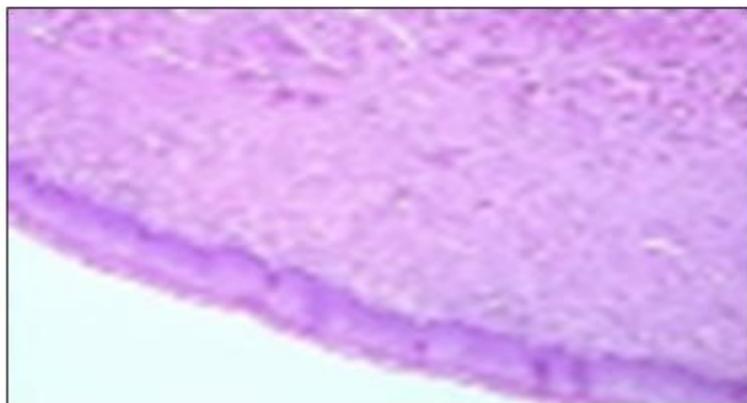
Livelli di Estrogeni → Ecosistema microbico vaginale



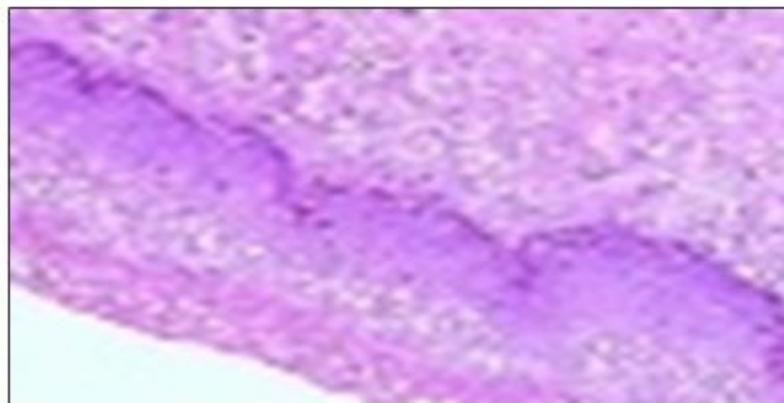
- Le specie *Lattobacillo* sono la componente più rappresentata della flora vaginale in ogni fase della transizione menopausale (**83% in premenopausa, 83% in perimenopausa and 54% in postmenopausa**).
- La presenza di lattobacilli in menopausa è inversamente correlata con i sintomi da distrofia vaginale.
- ***Atopobium vaginae***: batteri produttori di acido lattico, precedentemente classificati come lattobacilli, associati con i sintomi di BV in premenopausa, in postmenopausa normalmente presente nella flora vaginale se lattobacilli ridotti o assenti

The Vagina and Menopause

- Vaginal mucosa becomes thin, pale, dry
 - Increases likelihood of trauma from intercourse, speculum evaluation during pelvic examination
- Presenting complaints: pain, bleeding, tearing during vaginal penetration
- Symptoms not limited to sexually active women



Atrophic vaginal mucosa



Estrogenized vaginal mucosa

Sintomi urogenitali, menopausa ed invecchiamento:

valutazione della paziente

- **Anamnesi ginecologica:** età, stato menopausale, attività sessuale, altro stato di ipoestrogenismo, terapie
- **Sintomi vaginali:** secchezza, dispareunia, irritazione vaginale, perdite e dolore; sanguinamento vaginale, infezioni*
- **Sintomi urinari:** frequenza, urgenza, disuria.
Aumentato rischio di UTI: prevalenza di episodi/anno varia dall' 8% al 10%.

*Trichomoniasis-, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis still occur in menopausal women but probably less commonly than in younger women...
...Less common conditions such as desquamative inflammatory vaginitis ..gain relative importance in this population.

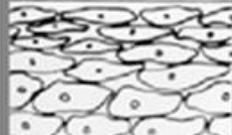
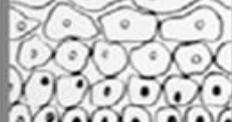
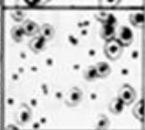
Nyirjesy P. Curr Infect Dis Rep. 2007 Nov;9(6):480-4.

Sintomi urogenitali, menopausa ed invecchiamento:

valutazione della paziente

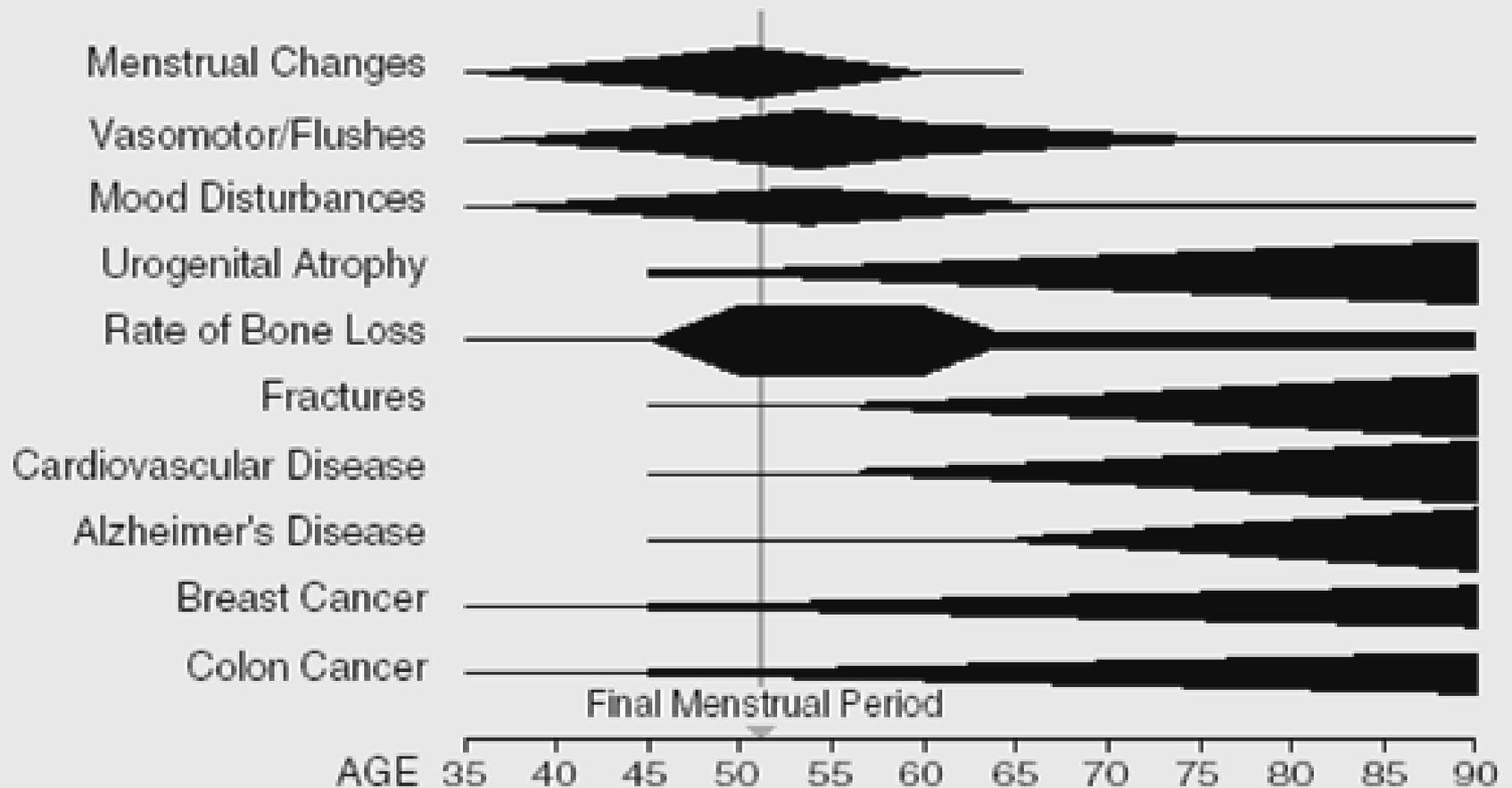
- pH vaginale (5.5-7.5)
- Esame a fresco:
Più di 1 un GB per cellula epiteliale, cellule dell'epitelio vaginale immature con nuclei relativamente grandi (cellule parabasali), e lattobacilli ridotti o assenti, GR
- Nugent score system e criteri di Amsel per BV
- Citologia vaginale e/o uretrale
- Esame colturale e Urinocoltura
- Sierologia MST: se indicata

Squamous Epithelial Cell Layers of Vagina

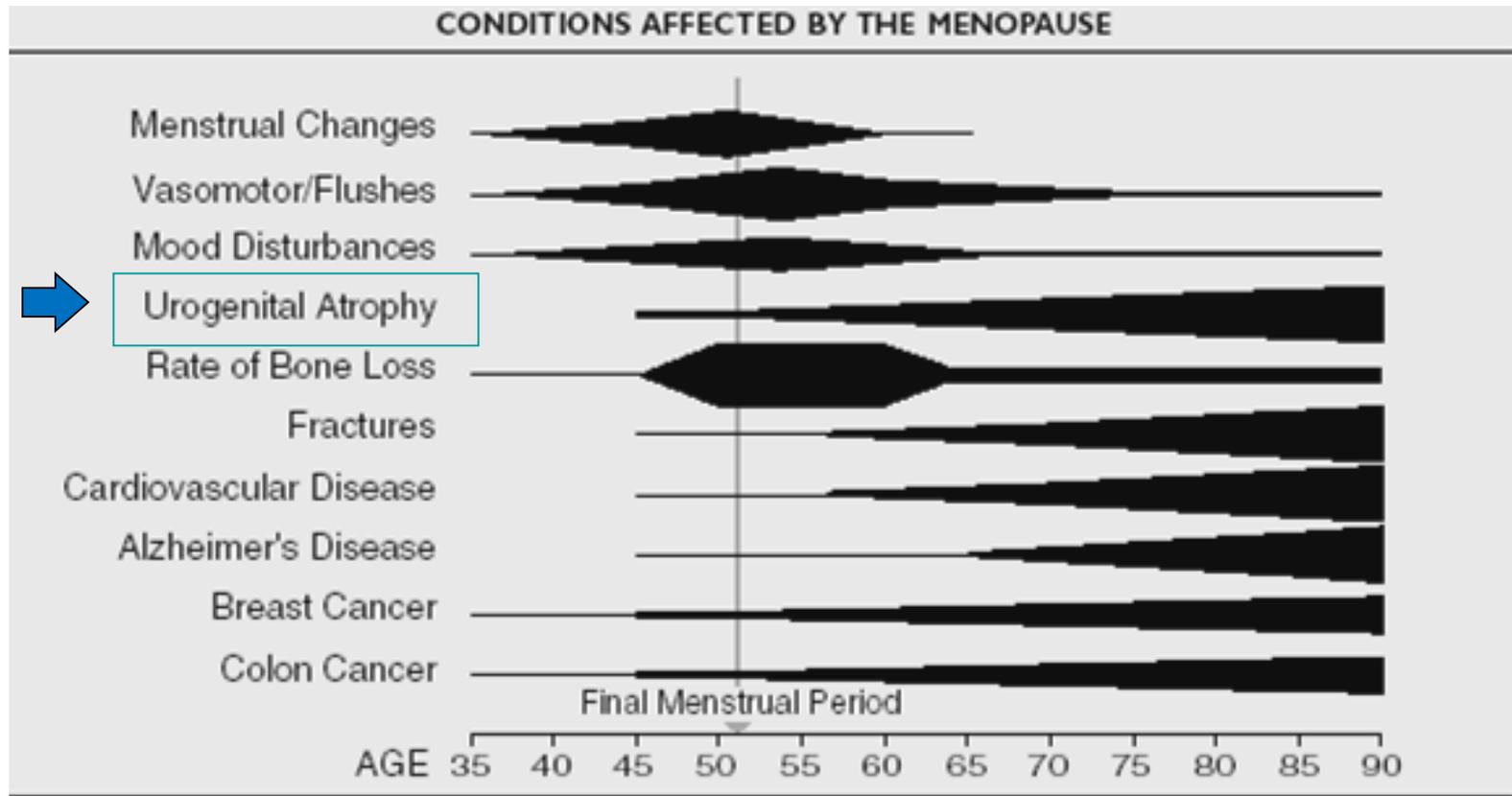
Epithelium	Cytology	Cells	Hormon
		Superficial cells	Oestrogen
		Intermediate cells	Progesterone Androgen
		Parabasal- basal cells	Atrophy



CONDITIONS AFFECTED BY THE MENOPAUSE



Vulvovaginal atrophy (VVA) or atrophic vaginitis



- ❖ More or less 50% of postmenopausal women experience vaginal discomfort attributable to VVA
- ❖ Under-reported by women, under-recognized by health-care providers and, under-treated (only about 25% of symptomatic women seek medical help)
- ❖ Symptoms are usually progressive and unlikely to resolve spontaneously

Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at menopause

(Nappi R,Palacio S. Climateric 2014)

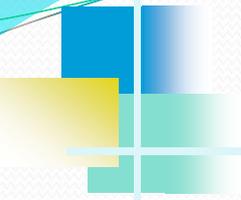
- ❖ Sexual health is an essential right of human beings and staying active later in life is a key element of successful aging (Sexual and Reproductive Health: Core competency in Primary Care WHO 2011)
- ❖ Women are poorly aware that VVA is a chronic condition with a significant impact on sexual health and quality of life and that effective and safe treatments may be available. Indeed, female sexual dysfunction and genitourinary conditions are more prevalent in women with VVA

N. 3046 postmenopausal women with VVA symptoms:

59% confirmed negative impact on enjoyment of sex
56% had ever discussed VVA symptoms with their HCP,
40% currently used VVA specific topical treatment
11% vaginal prescription therapies

(Kingsber SA, REVIVE Sex Med 2013)





Obiettivi terapeutici

- Alleviare i sintomi di VVA
- Preservare la funzione sessuale

- Attenuare le modificazioni anatomiche dell'atrofia
- Prevenire e trattare le infezioni

Trattamento VVA

- Se VVA sintomatica: **lubrificanti non ormonali** durante i rapporti e, se indicato, l'uso regolare di preparanti **idratanti vaginali** a lunga durata d'azione (Livello A)
- SE VVA moderata-severa o VVA lieve che non risponde alla terapia con lubrificanti ed idratanti: **terapia estrogenica vaginale a basse dosi** o **terapia ormonale sistemica**.
- Se la VVA è l'unico disturbo della menopausa sono da preferire basse dosi di estrogeni vaginali (Livello A)

I Farmaci: Terapia estrogenica vaginale

Efficacia e sicurezza

- Beneficio maggiore rispetto alle terapie non ormonali
- In RCT si è dimostrata più efficace della terapia estrogenica sistemica con 80% to 90% of women reporting a favorable response compared with 75% of women using oral ET (2006 e 2010 Cochrane Rev.)
- Efficacia per i sintomi di urgenza urinaria e RUTI
- Livelli degli estrogeni sierici riportati in corso di terapia rientrano in genere nei range della postmenopausa

Terapia estrogenica vaginale: eventi avversi

- Candidiasi vulvovaginale, sanguinamento uterino, tensione mammaria e nausea; **effetti dose-correlati**
- Non dati su donne ad alto rischio per tromboembolismo venoso
- Sorveglianza endometriale proponibile in caso di :
 - Donne ad alto rischio
 - ET alte dosi
 - Sanguinamento uterino

Terapia estrogenica e tumore al seno

- Sintomi di VVA comuni tra le donne affette da tumore al seno, in particolare se sono in corso terapie endocrine o con inibitori delle aromatasi
- Per le donne con tumori non ormono-dipendenti la gestione della VVA è la stessa che si attua nei confronti delle donne non affette
- Per le donne con tumori ormono dipendenti il trattamento della VVA può essere discusso in funzione del quadro clinico e del parere dell' oncologo

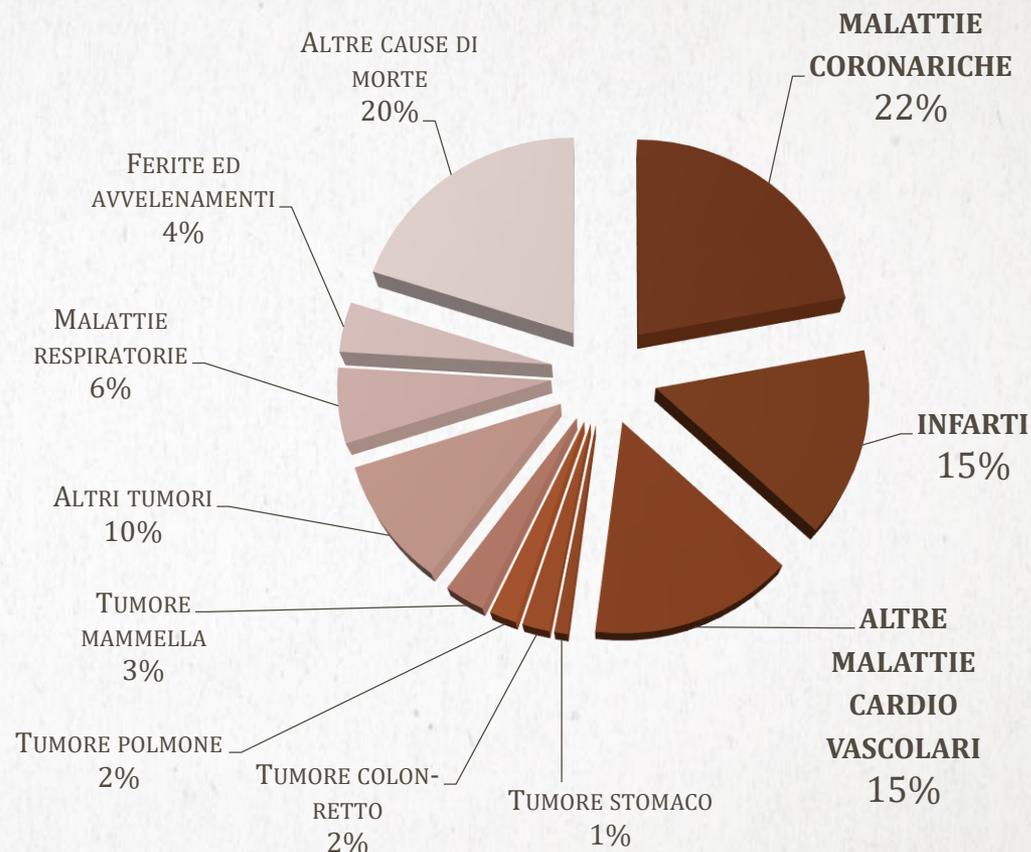
Ospemifene

Only SERM approved in the United States to treat moderate to severe dyspareunia

- Two 12-week studies showed improvements with daily use (60 mg) in
 - Vaginal maturation index
 - Vaginal pH
 - Most bothersome symptom (vaginal dryness)
- 52-week extension study showed sustained improvements with no cases of venous thromboembolism, endometrial hyperplasia, or carcinoma
- Vasomotor symptoms most common

CAUSE DI MORTE NELLE DONNE EUROPEE

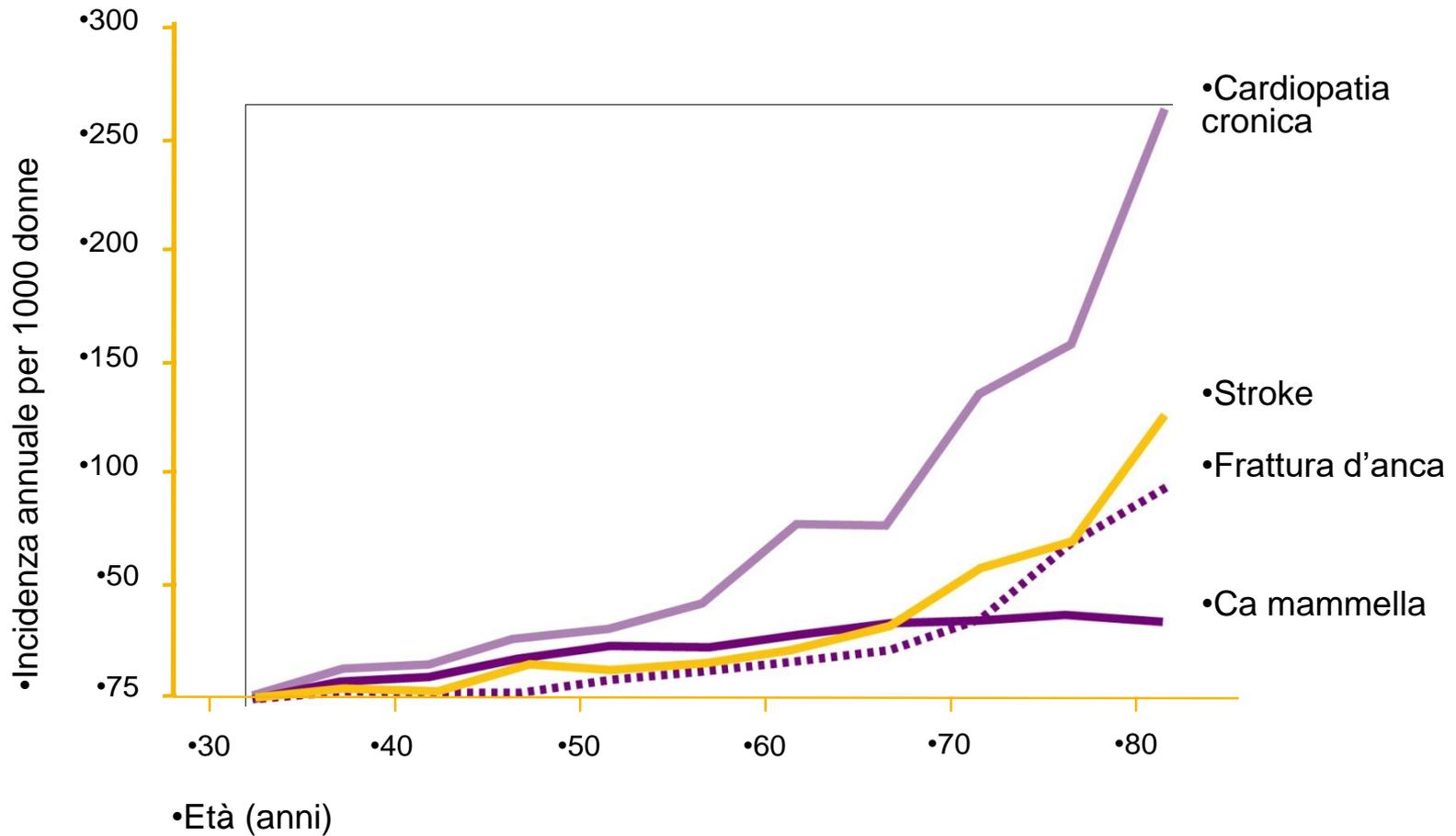
- Ogni anno **8.6 milioni di donne** muoiono a causa di malattie coronariche e infarti, un terzo di tutte le morti femminili nel pianeta.
- Le malattie cardiovascolari sono la **prima causa d'ospedalizzazione della donna in Europa**.
- L'incidenza nella popolazione femminile è **largamente superiore ad ogni altra causa di morte** della donna, incluso il tumore della mammella.



European Cardiovascular Disease Statistics, 2012

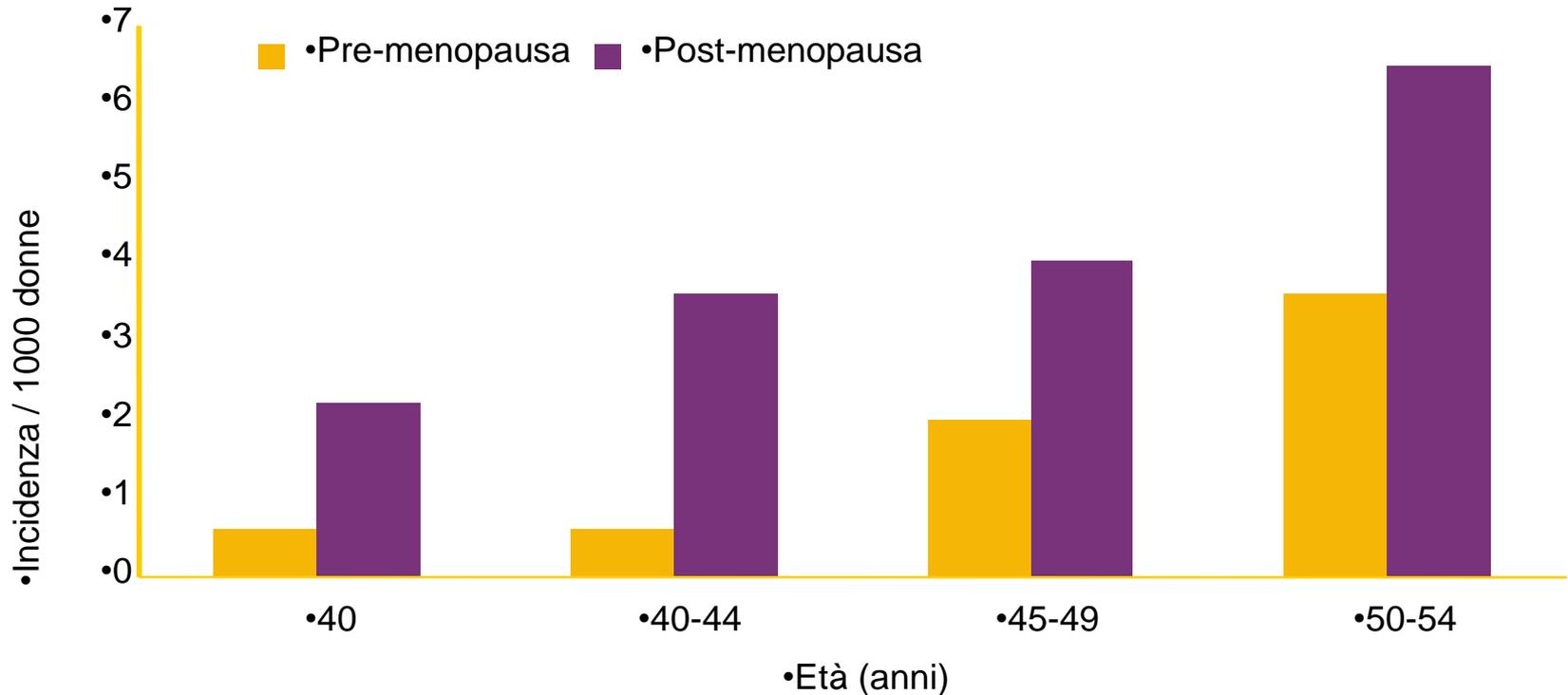


Incidenza delle Malattie Croniche in funzione dell'età della donna





Incidenza annuale malattia cardiovascolare/ 1000 donne in funzione della menopausa

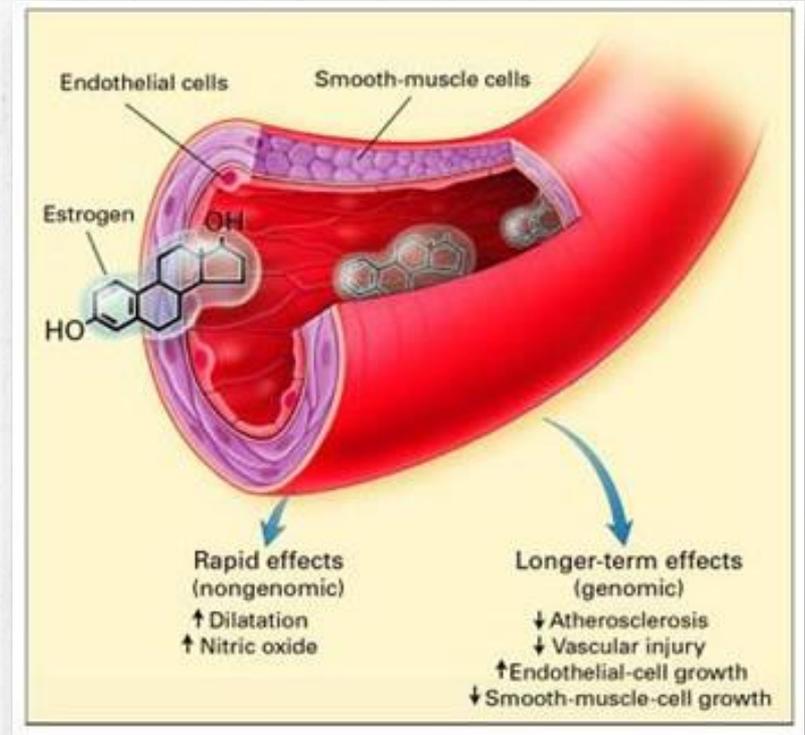


•Kannel WB, et al. Arch Intern Med 1976;85:447-452

ESTROGENI ENDOGENI E CARDIOPROTEZIONE

EFFETTI PROTETTIVI DA AZIONE METABOLICA ANTI-ATEROGENA E ANTIOSSIDANTE:

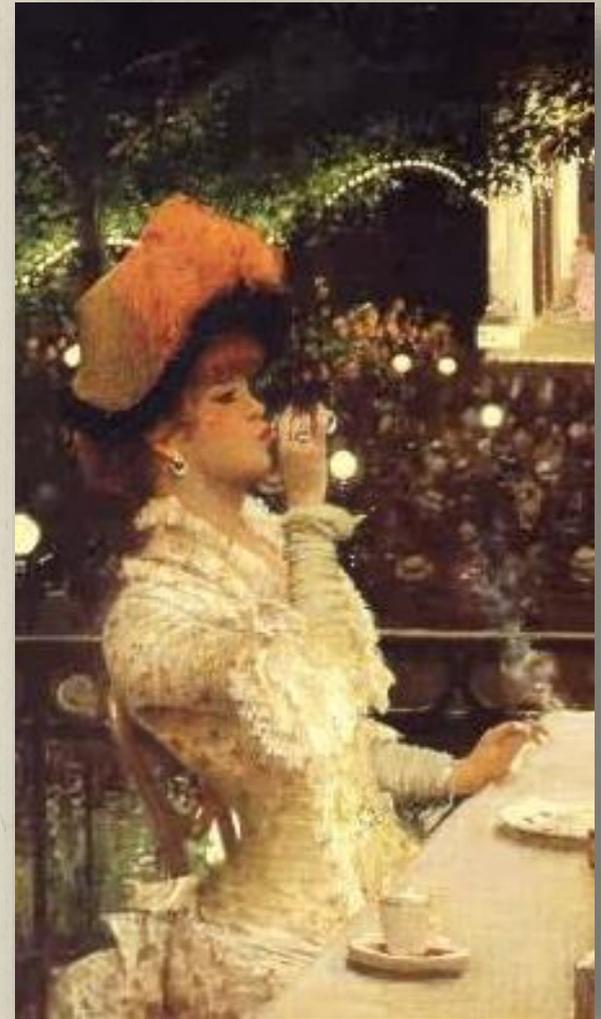
- profilo delle lipoproteine
- metabolismo dell' insulina
- fisiologia vascolare



Mendelsohn and Karas, NEJM, 1999

PERCHÉ È IMPORTANTE VALUTARE IL RISCHIO NELLE DONNE?

- Le donne sono soggette ad una **minor frequenza di screening cardiovascolare** rispetto agli uomini.
- Nonostante i tassi di mortalità cardiovascolare siano diminuiti nel corso degli anni, la **morbosità femminile non cala** come ci si aspetterebbe: si stimano circa **30 nuovi casi al giorno** con una media di 1 caso ogni 48 minuti.
- La **letalità** a breve termine risulta essere **superiore a quella degli uomini**.
Il 36% delle donne colpite da attacco cardiaco muore entro 28 giorni a differenza del 27% del corrispondente maschile.



Sindrome Metabolica e Genere

- La sindrome metabolica, cluster di fattori di rischio, potente predittore di eventi cardiovascolari e DM tipo II
- **Maggiore prevalenza nel genere femminile**
- **Significato prognostico negativo e l'associazione con il danno d'organo (ipertrofia ventricolare sx, ipertrofia vascolare e rigidità delle grandi arterie) più spiccato nella donna:**
 - ***rischio di sviluppare diabete 5 volte superiore rispetto all'uomo***
 - ***morte cardiovascolare 3 volte superiore rispetto all'uomo***
- Rischio relativo per eventi fatali coronarici associati al diabete è del 50% più elevato nella donna (Am J Epidemiol, 2007, 17:870)

S.M. DEFINIZIONE CONDIVISA

International Diabetes Federation, NHLBI, AHA, and others recently proposed a harmonized definition for metabolic syndrome, *Circulation*. 2009;120: 1640–1645

By this definition, metabolic syndrome is diagnosed when 3 of the following 5 risk factors are present :

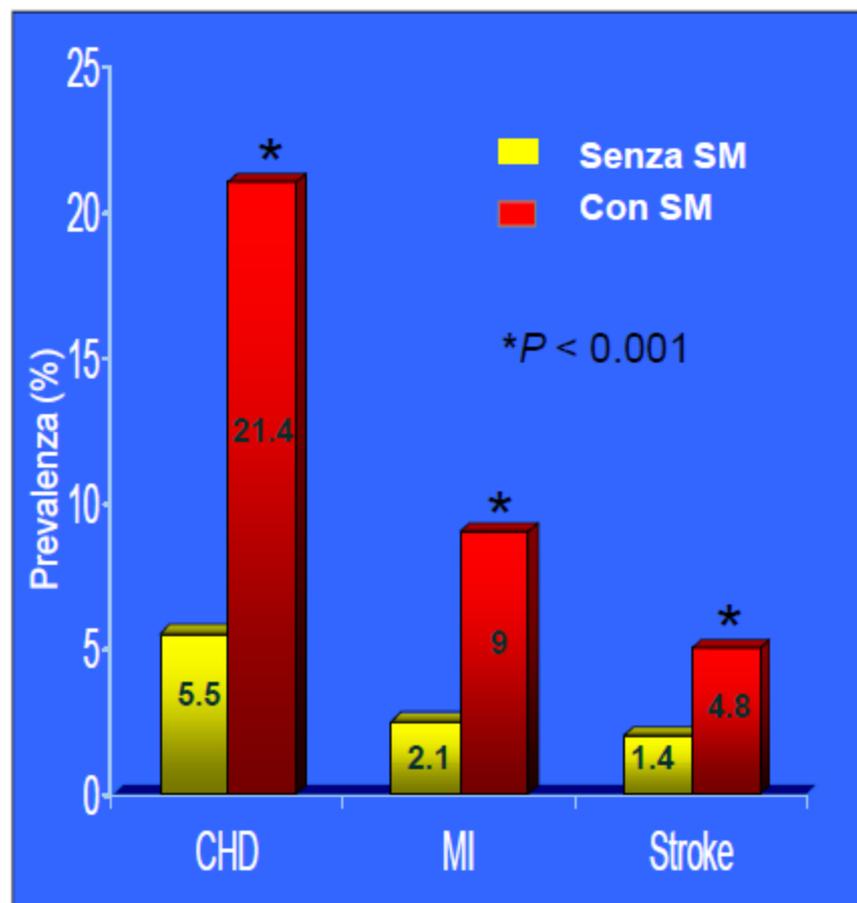
- Fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL or undergoing drug treatment for elevated glucose.
- **HDL** cholesterol <40 mg/dL in men or **<50 mg/dL** in women or undergoing drug treatment for reduced HDL cholesterol.
- Triglycerides ≥ 150 mg/dL or undergoing drug treatment for elevated triglycerides.
- Waist circumference ≥ 102 cm in men or ≥ 88 cm in women in the United States (80cm in Europe)
- **BP ≥ 130 mm Hg systolic or ≥ 85 mm Hg diastolic** or undergoing drug treatment for hypertension

LA SINDROME METABOLICA (circa 25% adulti italiani)

(almeno 3 criteri)

Glicemia (mg/dL)	> 110
Circonf. Vita (cm)	> 88 (donna) > 102 (uomo)
Trigliceridemia (mg/dL)	> 150
Coolest. HDL (mg/dL)	< 50 (donna) < 40 (uomo)
PAS (mmHg)	> 130
PAD (mmHg)	> 85

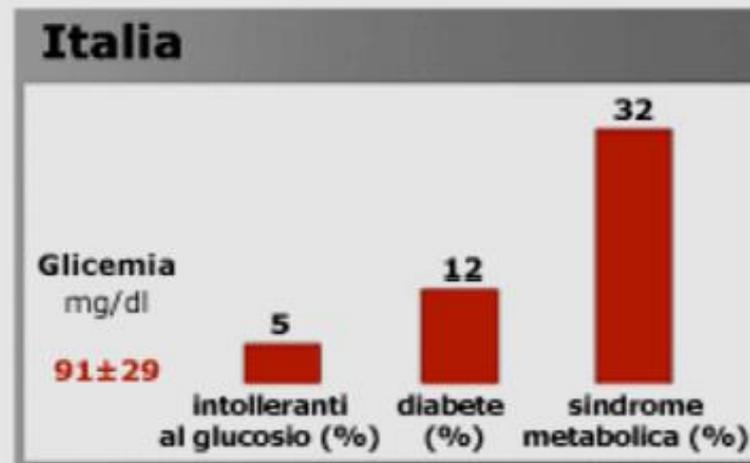
National Cholesterol Education
Program, Adult Treatment Panel-III
(JAMA, 2001)



Isomaa B et al, Diabetes Care 2001

DONNE IN MENOPAUSA: DIABETE E SINDROME METABOLICA

il progetto cuore



- In Italia, nelle donne in menopausa (età media 62 anni), il valore medio della glicemia a digiuno è 91 mg/dl. Il 12% è diabetico, mentre il 5% è in una condizione border line (intolleranza al glucosio). Il 32% delle donne in menopausa è affetto da sindrome metabolica.

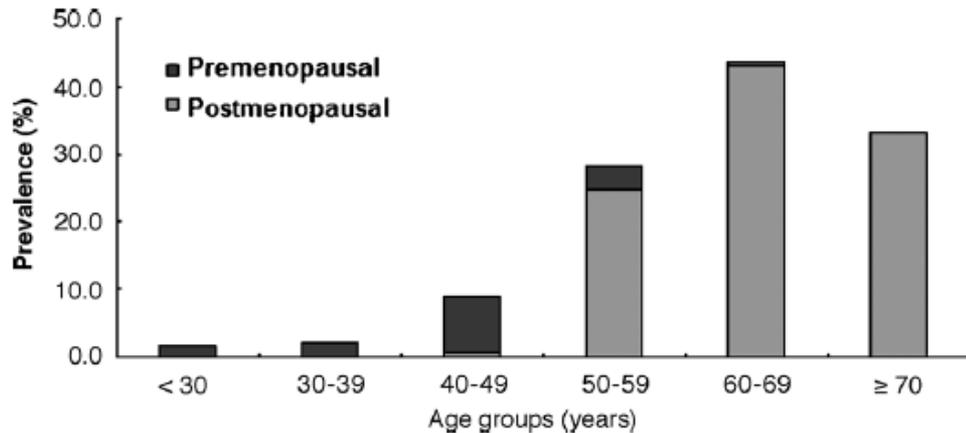


FIG. 1. The prevalence of metabolic syndrome by age for pre- and postmenopausal women.

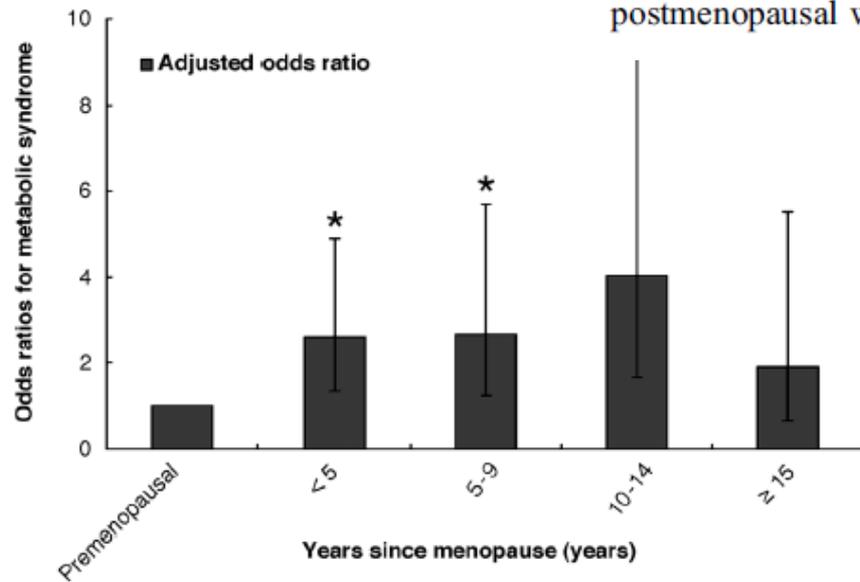


FIG. 2. Odds ratios of metabolic syndrome by years since menopause adjusted for age and body mass index. Error bars represent the 95% CI. * $P < 0.05$. The reference group was premenopausal women.

Stato Menopausale e Tempo di Menopausa fattori indipendenti di rischio per S. Metabolica

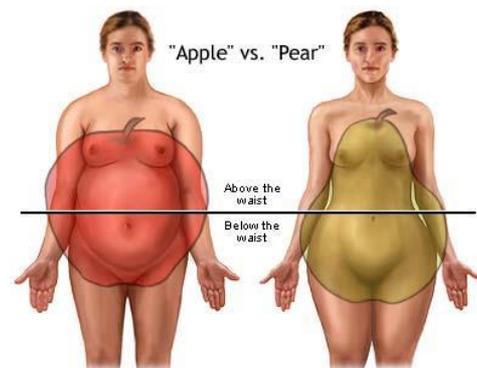
Peso, BMI , Massa grassa nella Transizione Menopausale

- Aumento di peso “età correlato”

- Aumento massa grassa totale

“Normal-weight obese syndrome”

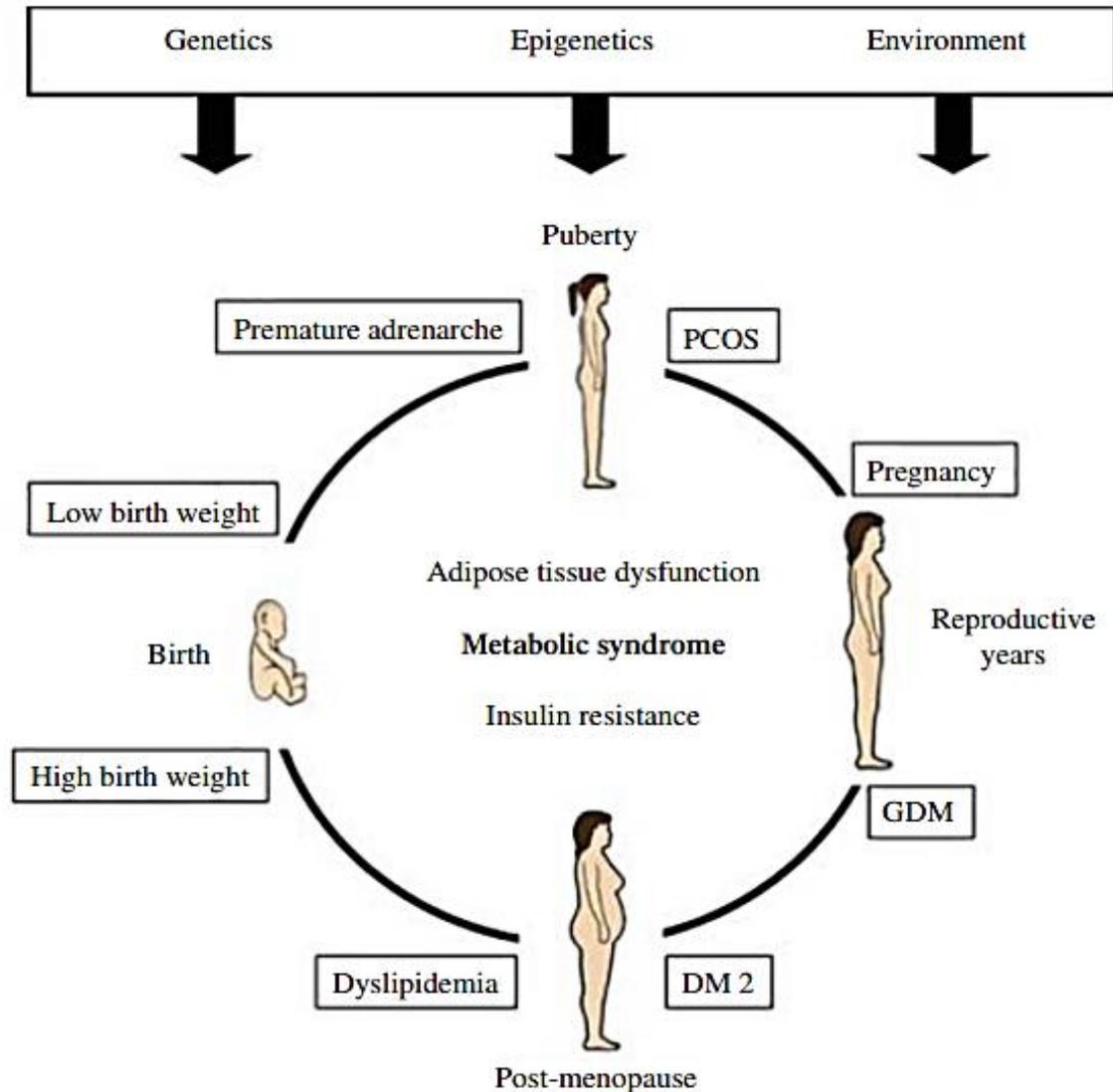
(De Lorenzo, Am J Clin Nutr., 2007)



- Ridistribuzione della massa grassa con pattern androide (deficit estrogenico, aumento BMI)

- Alterazioni della bilancia ossidativa correlate alle modificazioni endocrine e all’accumulo di grasso addominale (fattore promuovente lo “stato infiammatorio”)

Figure 1 Normal and pathological events related to metabolic syndrome through the female life cycle.



Harmonizing the Metabolic Syndrome

Categorical cutpoints

Increased waist circumference*	Population-specific and country-specific definitions
Increased triglycerides (drug treatment for elevated TG is alternate indicator†)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reduced HDL cholesterol (drug treatment for reduced HDL cholesterol is alternate indicator†)	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men; <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women
Increased blood pressure (antihypertensive drug treatment in patient with history of hypertension is alternate indicator)	Systolic ≥130 and/or diastolic ≥85 mm Hg
Increased fasting glucose‡ (drug treatment of increased glucose is alternate indicator)	> 100 mg/dL (5.5 mmol/L)

*It is recommended that the IDF cutpoints be used for non-Europeans and either the IDF or AHA/NHLBI cutpoints used for people of European origin until more data are available. †Most commonly used drugs for increased triglycerides and reduced HDL cholesterol are fibrates and nicotinic acid. A patient on one of these drugs can be presumed to have high triglycerides and low HDL. Use of high-dose ω -3 fatty acids presumes high triglycerides. ‡Most patients with type 2 diabetes will have the metabolic syndrome by the proposed criteria.

Table: Criteria for clinical diagnosis of metabolic syndrome

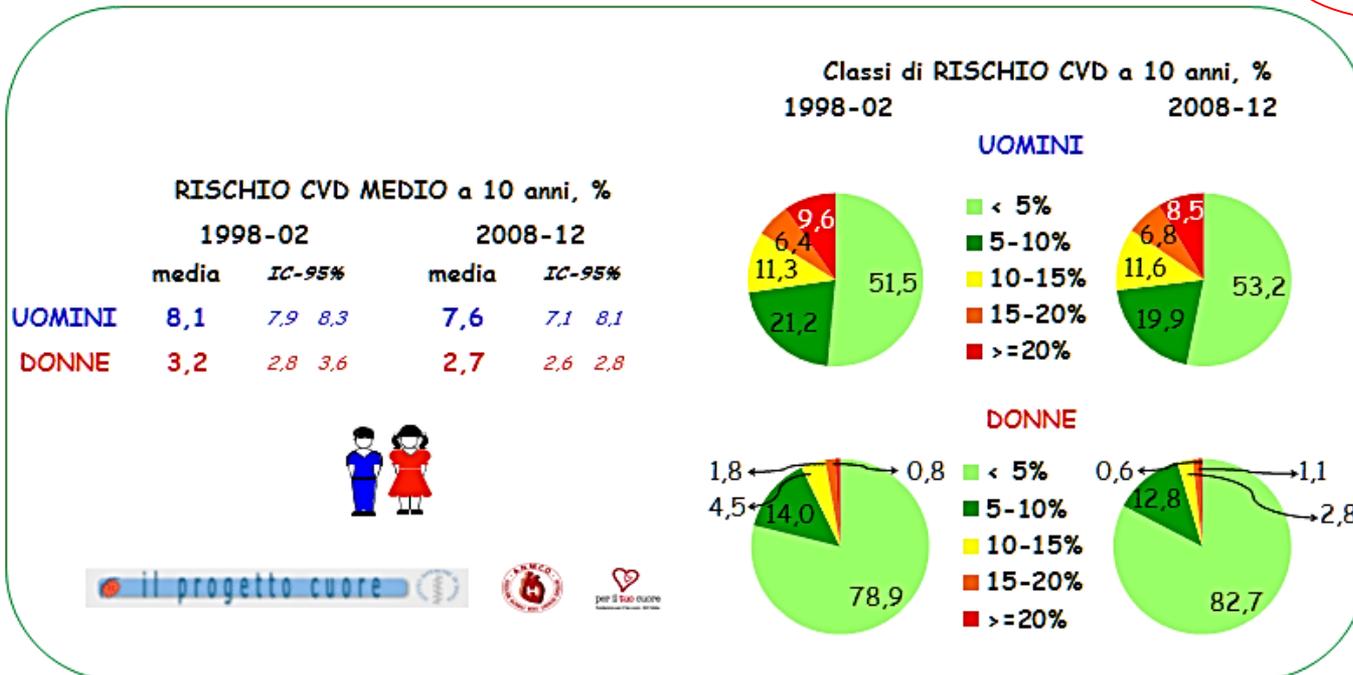
Table 2. Current Recommended Waist Circumference Thresholds for Abdominal Obesity by Organization

Population	Organization (Reference)	Recommended Waist Circumference Threshold for Abdominal Obesity	
		Men	Women
Europid	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Caucasian	WHO (7)	≥94 cm (increased risk) ≥102 cm (still higher risk)	≥80 cm (increased risk) ≥88 cm (still higher risk)
United States	AHA/NHLBI (ATP III)* (5)	≥102 cm	≥88 cm
Canada	Health Canada (8,9)	≥102 cm	≥88 cm
European	European Cardiovascular Societies (10)	≥102 cm	≥88 cm
Asian (including Japanese)	IDF (4)	≥90 cm	≥80 cm
Asian	WHO (11)	≥90 cm	≥80 cm
Japanese	Japanese Obesity Society (12)	≥85 cm	≥90 cm
China	Cooperative Task Force (13)	≥85 cm	≥80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Sub-Saharan African	IDF (4)	≥94 cm	≥80 cm
Ethnic Central and South American	IDF (4)	≥90 cm	≥80 cm

*Recent AHA/NHLBI guidelines for metabolic syndrome recognize an increased risk for CVD and diabetes at waist-circumference thresholds of ≥94 cm in men and ≥80 cm in women and identify these as optional cut points for individuals or populations with increased insulin resistance.

Popolazione generale: rischio cardiovascolare

RISCHIO CARDIOVASCOLARE, ITALIA: Confronto tra 1998-02 e 2008-12. Età 35-69 anni

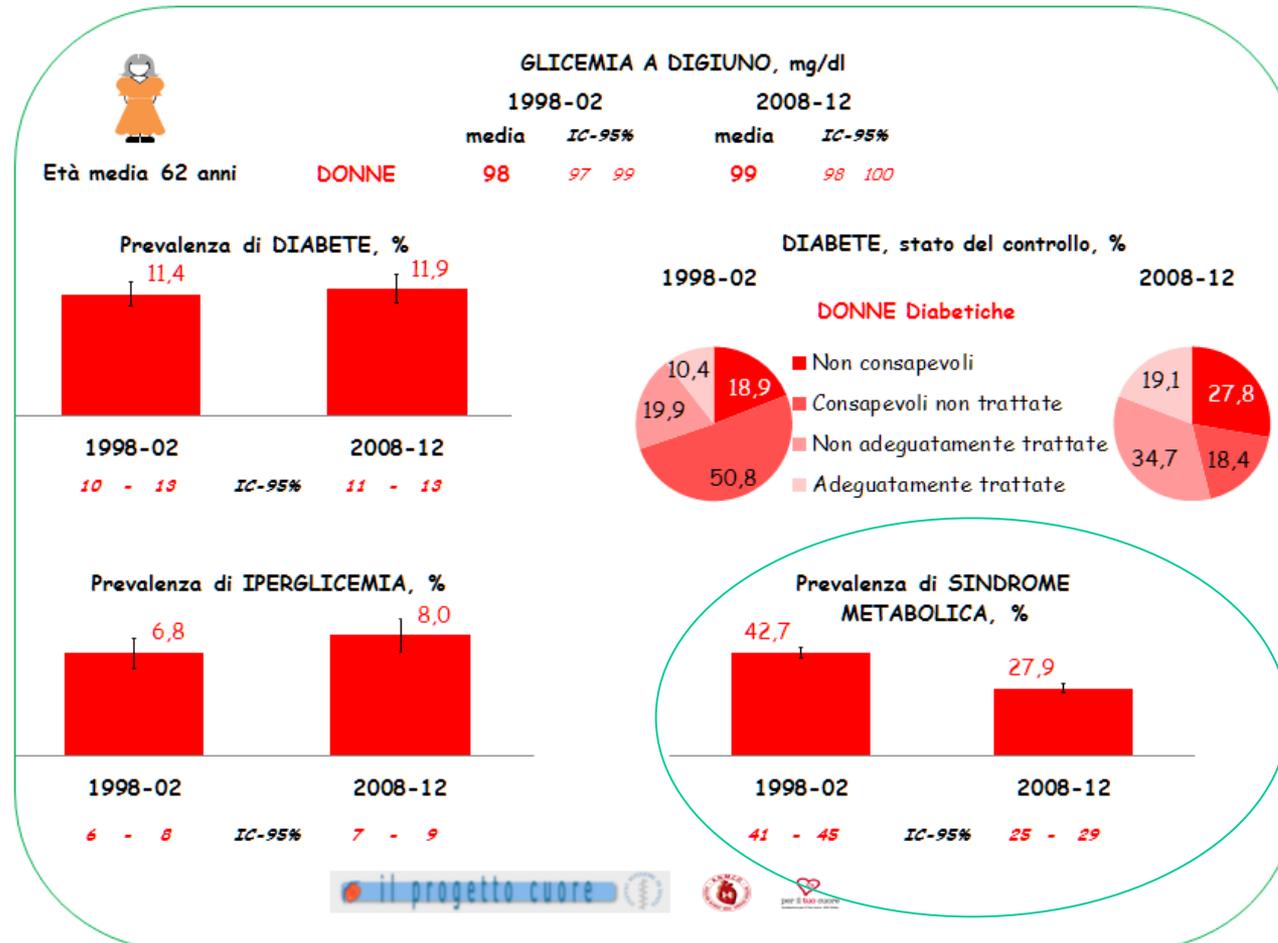


L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare / Health Examination Survey (OEC/HES) è stato realizzato nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità, l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Fondazione "per il Tuo Cuore" (HCF ONLUS)

Dal confronto tra le due indagini Oec/Hes (1998-02 e 2008-12) emerge che: nel corso del decennio, nella popolazione di età compresa tra i 35 e i 69 anni, **il rischio cardiovascolare globale**, ovvero la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni, stimato con la funzione del Progetto Cuore, si è ridotto nelle donne, passando dal 3,2% al 2,7%, mentre risulta invariato, intorno all'8% circa, negli uomini. La prevalenza dei soggetti a rischio elevato (rischio >=20% in 10 anni) tende a diminuire in entrambi i generi, mentre la classe di rischio 15%-19,9% ha un andamento divergente, risultando stabile negli uomini e diminuita nelle donne. È probabile che la riduzione della prevalenza del rischio elevato sia dovuta alla riduzione del valore medio della pressione arteriosa sistolica e dell'abitudine al fumo di sigaretta, nonostante l'aumento della colesterolemia.

Donne in menopausa: glicemia e diabete

GLICEMIA e DIABETE, Donne in MENOPAUSA: Confronto tra 1998-02 e 2008-12



Sindrome Metabolica

Strategie Preventiva-Terapeutica nella transizione menopausale

Goal: Identificare precocemente soggetti a rischio di sviluppare DM Tipo II ed eventi cardiovascolari

- Valutazione e stima del rischio: fattori di rischio, fattori di rischio genere-specifici, misura vita, carte del rischio
- Test diagnostici: esami strumentali > specificità nella donna, markers predittivi (omocisteina, PCR-hs)
- Correzione fattori di rischio modificabili per perseguire target ottimali: attività fisica, dieta e riduzione peso, abolizione fumo
- Intervento farmacologico mirato alle singole componenti della SM: antiipertensivo, ipolipemizzante,
- insulino-sensibilizzante