



CURSO UNIVERSITARIO PRESENCIAL ANUAL DE FORMACIÓN EN CLIMATERIO 2017

**Endocrinología de la transición a la
menopausia**



Dra Alejandra Belardo

Jefe Sección Endocrinología Ginecológica

Jefa Sección Climaterio

Hospital Italiano de Bs As

Climaterio



Etapa en la vida de la mujer en que se produce la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva



Pérdida de la función generativa del ovario

Definiciones

Se denomina **Menopausia** al cese permanente de la menstruación, debido a la pérdida de la actividad folicular ovárica, e indica el final de la capacidad reproductiva. Acontece alrededor de los 50 años

Se la denomina **Menopausia Precoz** o **Falla Ovárica Precoz** cuando ocurre antes de los 40 años

Se la denomina **Menopausia Temprana** cuando ocurre entre los 40 y los 45 años

Menopausia tardía: luego de los 55 años

Por convenio, la atribución de la menopausia se hace de forma retrospectiva, después de doce meses de amenorrea que no sean por embarazo, lactancia, u otros factores

El último ciclo menstrual marca no sólo el fin de la etapa reproductiva, sino también el comienzo de una fase de permanente disminución de la secreción de estrógenos, lo que lleva a cambios somáticos y metabólicos



Climaterio: Etapas

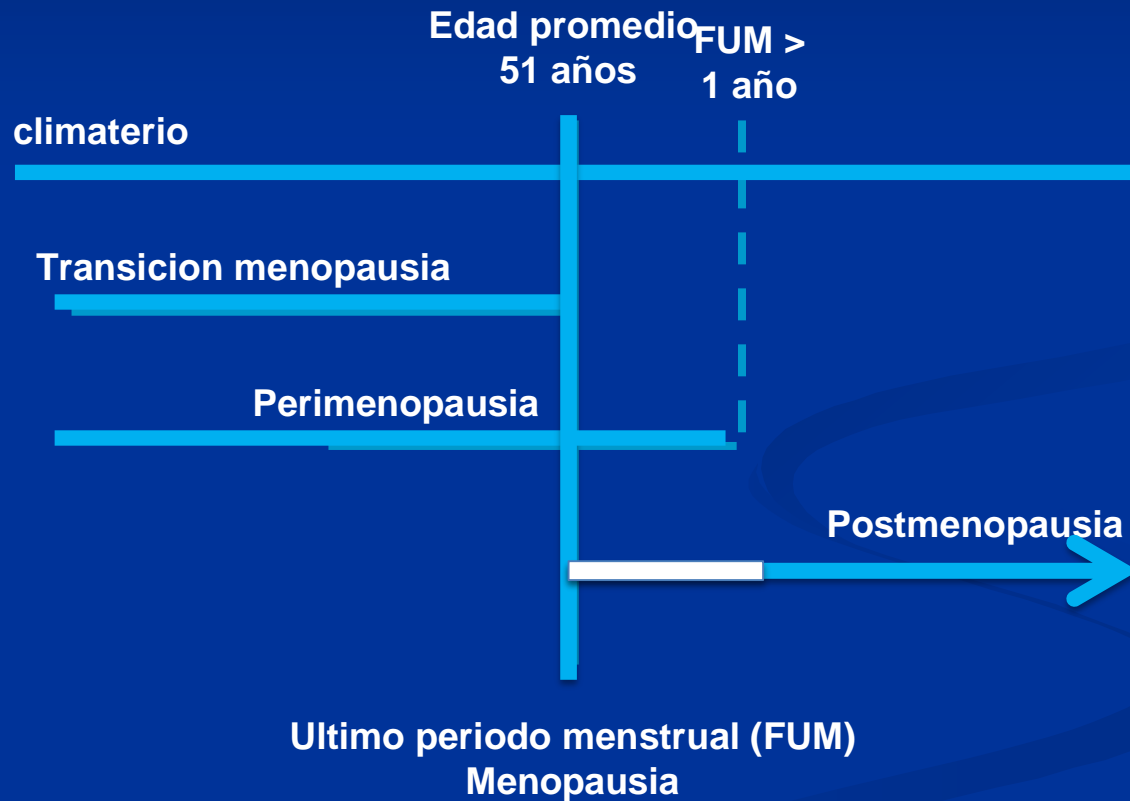
- ◆ **PERIMENOPAUSIA:** Etapa que precede a la menopausia y que se extiende hasta un año después de la FUM. Puede durar hasta 7 años.



MENOPAUSIA: Constituye la última menstruación (FUM)

- ◆ **POSTMENOPAUSIA:** Comprende el período que transcurre luego del año de FUM

Relacion entre los diferentes periodos de tiempo que rodean la menopausia



Transición a la menopausia

- ✓ Según la OMS el término se aplica solamente a la porción de la perimenopausia antes del periodo final menstrual
- ✓ Caracterizada por un aumento en la variabilidad de la duración de los ciclos menstruales, elevación gradual de las GTH hipofisarias y la secreción ovárica de esteroides sexuales, con aumentos erráticos del estradiol poco antes del inicio de la menopausia y disminución de la fertilidad
- ✓ El primer evento clínico suele ser la ausencia de alguna menstruación

Transición a la menopausia

- ◆ EL STRAW sugiere que el término perimenopausia y climaterio debería ser usado solo en pacientes y no en los trabajos científicos
- ◆ La transición comienza a los 47 años y dura aprox. 4 años
- ◆ Una mujer luego de los 45 años con un año de amenorrea tiene 9 en 10 posibilidades de no menstruar más

Transición a la menopausia

- ¿Cómo se define?

No existe una definición uniforme, pero se ha propuesto como un “aumento en la variabilidad de los ciclos”

- Su diagnóstico... ¿sólo una cuestión semántica?

- Su identificación temprana permitiría tratamientos preventivos que reducirían el riesgo de síntomas vasomotores y osteoporosis en el futuro

- Las mujeres que comienzan terapia de reemplazo de manera temprana tienen un menor riesgo de desarrollo de ECV

Yang Y, Myung H, Kim S y col
“Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition”

Menopause 2011; 18(2):138-145

¿Factores ambientales?



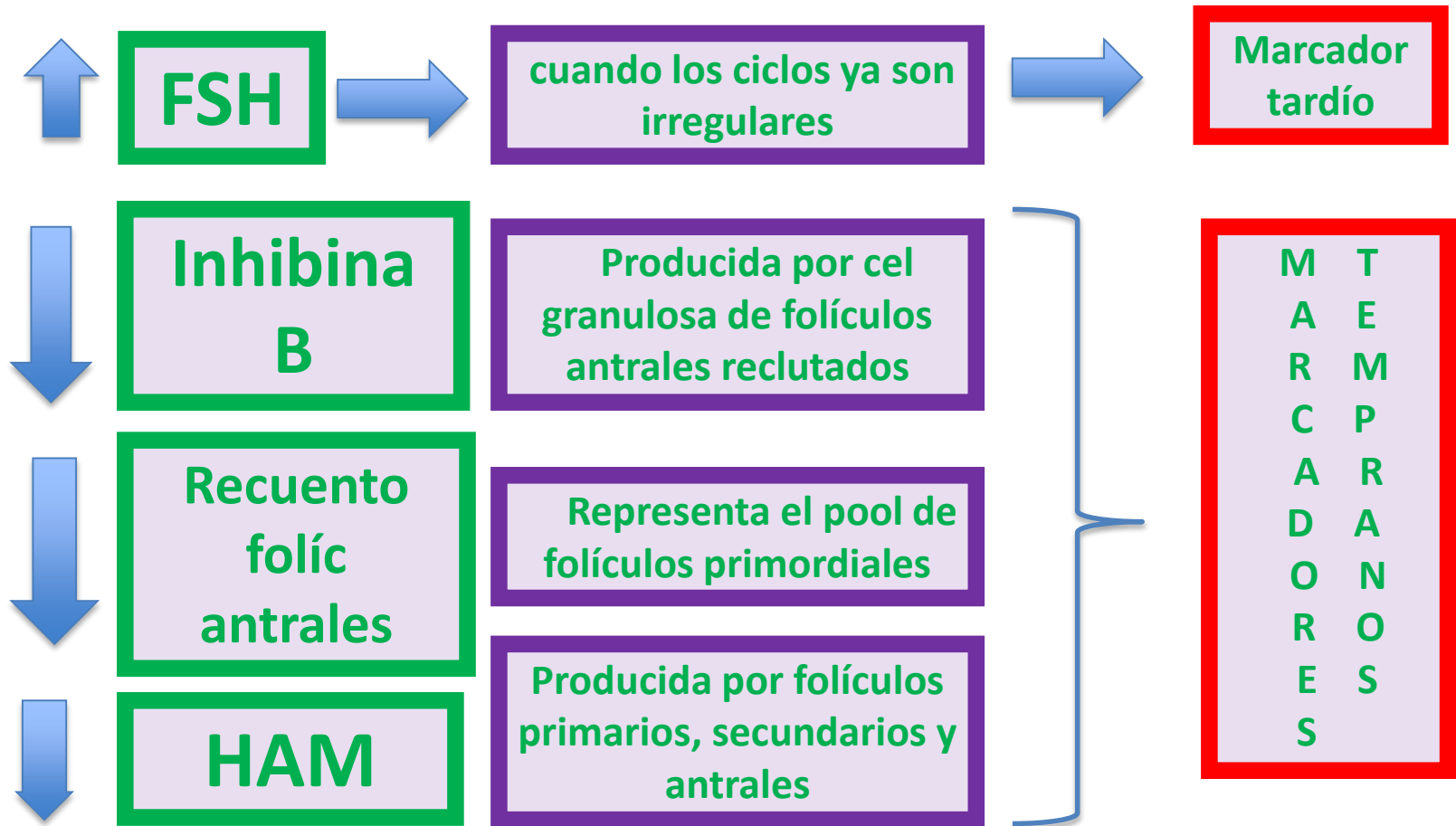
- El cigarrillo adelanta la FUM en 2 años aprox

Transición a la menopausia

SOFOCOS
63%



Transición a la menopausia



van Rooij I, den Tonkelaar I, Broekmans F y col
 "Anti-müllerian hormone is a promising predictor of the occurrence of the menopausal transition"

Transición a la menopausia

- ◆ El proceso de envejecimiento reproductivo estaría relacionado con el pool de folículos ováricos
- ◆ Tanto el recuento de folículos antrales, como el nivel de Inhibina B (de manera directa) y el de FSH (de manera indirecta) solo representan el pool de foliculos antrales
- ◆ Por el contrario, HAM es producido no solo por los foliculos antrales sino tambien por los folículos primarios y secundarios, por lo que constituye un mejor marcador

Van Rooij I, den Tonkelaar I, Broekmans F y col
“Anti-müllerian hormone is a promising predictor of the occurrence of the menopausal transition”

Menopause 2004;11(6) part 1: 601-606

Transición a la menopausia

- ◆ En los años previos a la TM la capacidad reproductiva se encuentra ya comprometida
- ◆ Por lo tanto, si se pudiera diagnosticar con anticipación el desarrollo de un patrón de ciclo irregular se identificaría el momento en el que la paciente se encuentra transitando el último período de fertilidad
- ◆ HAM constituye un predictor de la ocurrencia de TM en los 3 a 5 años subsecuentes

van Rooij I, den Tonkelaar I, Broekmans F y col
“Anti-müllerian hormone is a promising predictor of the occurrence of the menopausal transition”

Menopause 2004;11(6) part 1: 601-606

HAM resultó un mejor marcador para el diagnóstico de transición a la menopausia en comparación con los demás marcadores endócrinos y ecográficos

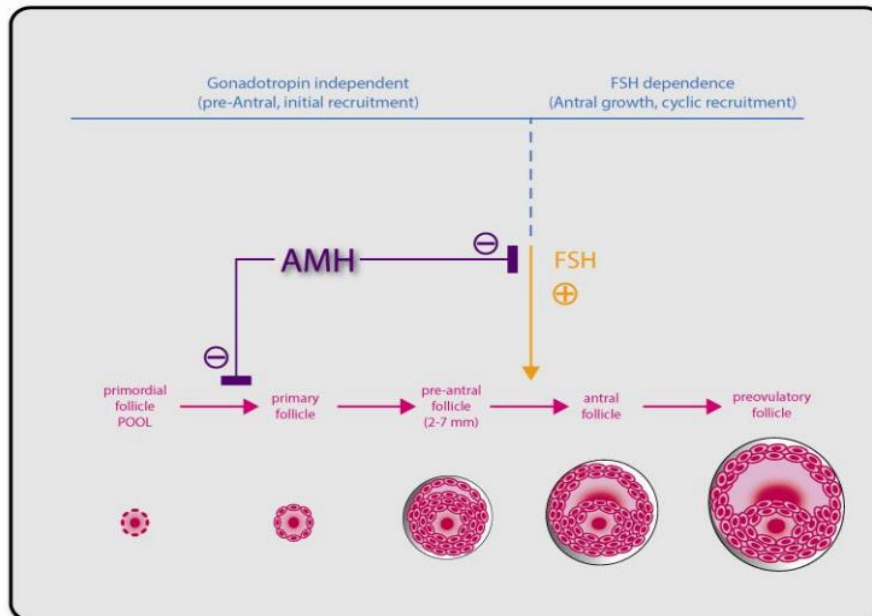
Yang Y, Myung H, Kim S y col

“Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition”

Menopause 2011; 18(2):138-145

Hormona antimulleriana

- ◆ La HAM es una glicoproteína dimérica que limita el crecimiento folicular
- ◆ Inhibe el reclutamiento de folículos primordiales y disminuye la sensibilidad a la FSH de los folículos en crecimiento



Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM et al
Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment.
Mol Hum Reprod. 2004;10:77-83

Hormona antimulleriana

- ◆ La hormona antimulleriana (HAM) es secretada por los folículos antrales y sus niveles en sangre se correlacionan con la reserva ovárica

La HAM disminuye con la edad

- ◆ Es un *predictor independiente* de la edad en que va a producirse la menopausia y un marcador confiable para estimar la reserva ovárica
- ◆ Freeman y col. estudiaron 401 mujeres en edad reproductiva tardía con ciclos menstruales regulares (35 a 48 años). El tiempo medio transcurrido entre los valores indetectables de HAM y la llegada de la menopausia fue de 5.97 años.

B. Aydogan and S. Mirkin
The utility of measuring anti-Müllerian hormone in predicting menopause
Climacteric 2015

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR.
Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women.
J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1673-80

Hormona antimulleriana

- ✓ Estudios recientes demostraron que los niveles séricos de HAM pueden fluctuar durante el ciclo menstrual , siendo mas elevada en la fase folicular temprana en comparación con la fase lútea¹
- ✓ Distintas variables tales como el índice de masa corporal, tabaquismo, grupo étnico y uso de anticoncepción podrían afectar las concentraciones sanguíneas en mujeres premenopáusicas ²
- ✓ Se observó disminución de la HAM sérica en mujeres obesas², africanas³ y en aquellas que se encuentran en la fase reproductiva tardía (más de 40 años) con niveles disminuidos de vitamina D ⁴
- ✓ La asociación entre HAM y anticoncepción hormonal, al igual que con el tabaquismo, es controvertida.

1. Fertil Steril 2013;99(6):1791-7

2. Contraception 2010; 81:245–248

3. Fertil Steril 2014 ;101:199-207

4. Endocrinology 2009;150:1580-7

Utilidad de HAM como predictora de menopausia

- ❖ Bentzen y col. investigaron la relación entre la edad de menopausia en madres y los niveles sanguíneos de HAM en sus hijas. Se observó un importante descenso en los niveles de HAM y en el recuento de folículos antrales en mujeres cuyas madres habían tenido menopausia temprana (menos de 45 años).

- ❖ Los niveles de HAM disminuyeron
 - ❖ 8.6% por año en las hijas de madres con menopausia temprana
 - ❖ 6.8% en hijas de madres con menopausia a edad normal (46 a 54 años)
 - ❖ 4.2% en aquellas cuyas madres habían tenido menopausia tardía (más de 55 años)

Utilidad de HAM como predictora de menopausia

- ❖ Según un estudio que incluyó mujeres entre 25 y 45 años con ciclos menstruales regulares, la presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular fue 52.1% mas alto en mujeres con bajos niveles de HAM

Bleil ME, Gregorich SE, McConnell D, Rosen MP, Cedars MI.

Does accelerated reproductive aging underlie premenopausal risk for cardiovascular disease?

Menopause 2013;20:1139-46

Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) 2001

- ◆ Confeccionado por un grupo de expertos en Park City, Utah, 23–24 Julio 2001
- ◆ Propone un sistema de estadificación de la disminución de la actividad ovárica que incluye las características del ciclo menstrual y el nivel de FSH en cada etapa
- ◆ Considerado el “*gold standard*” para la caracterización del envejecimiento reproductivo de forma similar a los estadios de Marshall-Tanner en la pubertad

◆ STRAW

FINAL DE PERIODO MENSTRUAL

0

ETAPAS	-5	-4	-3	-2	-1	+1 A	+1 B	+2
TERMINOLOGIA	REPRODUCTIVA			TRANSICION MENOPAUSICA		POSTMENOPAUSIA		
	TEMPRANA	PICO	TARDIA	TEMPRANA	TARDIA *	TEMPRANA*		TARDIA
				PERIMENOPAUSIA				
DURACION	Variable			Variable		1 año	4 años	Hasta Fallecimiento
CICLOS MENSTRUALES	Variable a Regular	Regular		Duración Variable (> 7 días de lo normal)	Intérvalos de amenorrea (>60 días)	Amenorrea por 12 meses	Ninguno	
FSH	Normal		Elevada	Elevada		Elevada		

* Estados que se caracterizan por síntomas vasomotores

◆ STRAW: Limitaciones

FALTA DE APLICABILIDAD EN DIFERENTES POBLACIONES

- En 2001 poca era la información disponible sobre estudios multicéntricos o de diferentes grupos socioeconómicos

Harlow S, Gass M, Hall J y col
**“Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10:
addressing the unfinished agenda og staging reproductive aging”**

Menopause 2012; 19(4) 1-10

◆ STRAW: Limitaciones

SOLO PUEDE SER APLICADO A MUJERES SANAS

Explícitamente detalla 7 grupos de mujeres en las cuales no puede aplicarse:

1. Fumadoras
2. IMC < 18 or > 30 kg/m²;
3. Actividad física > a 10 hs semanales
4. Irregularidades menstruales crónicas
5. Histerectomizadas
6. Anatomía uterina anormal (ej: miomas)
7. Anatomía ovárica anormal (ej: endometrioma)

Harlow S, Gass M, Hall J y col
**“Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10:
addressing the unfinished agenda og staging reproductive aging”**

Menopause 2012; 19(4) 1-10

Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging

(STRAW + 10)

2011



- ✓ Confeccionado por profesionales de diferentes disciplinas provenientes de 5 países en Washington DC, 20-21 septiembre 2011
- ✓ Con el objetivo de actualizar los criterios propuestos 10 años antes por el STRAW
- ✓ Se obtuvieron datos de estudios de cohorte realizados en mujeres de mediana edad en el contexto de enfermedades crónicas y desórdenes endócrinos
- ✓ Se incluyeron marcadores ováricos como HAM e inhibina B; y ecográficos como el recuento de folículos antrales

Harlow S, Gass M, Hall J y col

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

Menopause 2012; 19(4) 1-10

◆ STRAW + 10

		MENARCA 				0 				FINAL DE PERIODO MENSTRUAL			
ETAPAS	-5	-4	-3B	-3A	-2	-1	+1A	+1B	+1C	2			
TERMINOLOGIA	REPRODUCTIVA				TRANSICION		POSTMENOPAUSIA						
	TEMPRANA	PICO	TARDIA		TEMPRANA	TARDIA	TEMPRANA			TARDIA			
DURACION	Variable				Variable	1-3 años	2 años		3 - 6 años		Hasta fallecimiento		
CRITERIOS PRINCIPALES													
CICLOS MENSTRUALES	Variable - Regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en el flujo o duración	Duración Variable (> 7 días de lo normal)	Intérvalos de amenorrea (>60 días)	Amenorrea por 12 meses		Ninguno				
CRITERIOS DE SOPORTE													
FSH			Baja	Variable *	Alta, Variable *	> 25 UI/L	Alta, Variable		Estables				
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		Muy bajos				
INHIBINA B				Baja	Baja	Baja	Baja		Muy bajos				
CONTEO DE FOLICULOS ANTRALES			Bajos	Bajos	Bajos	Bajos	Muy Bajos		Muy Bajos				
CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS													
SINTOMAS						Probables síntomas vasomotores	Mayor probabilidad síntomas vasomotores				Incrementos de síntomas de atrofia urogenital		

* Muestra sanguínea tomada en los días 2 al 5 del ciclo

¿Porqué es importante?

Porque...


- ✓ La declinación estrogénica no es lineal
- ✓ La producción de E2 en la perimenopausia a veces es mayor que en una mujer de 35 años
- ✓ La predisposición a la hiperestrogenemia
- ✓ Inadecuada producción de progesterona
- ✓ Mayor exposición a los estrógenos
- ✓ Mayor riesgo de hiperplasia o carcinoma

Implicancias clínicas en la perimenopausia

- ✓ La excreción de E1 total conjugados es $>$ en la perimenopausia que en la mujer joven en la fase folicular
- ✓ La concentración del pregnanediol glucurónido es $<$ en la fase lútea que en la mujer joven



Hiperestrogenismo

- ✓ Miomas
- ✓ Hiperplasia endometrial- pólipos  frecuencia
- ✓ Endometriosis

Consecuencias clínicas

Aumento de la cantidad y frecuencia de la menstruación

- ✓ Hipermenorrea
- ✓ Polimenorrea



Control del ciclo

Síntomas

- ✓ Irritabilidad
- ✓ Fatiga
- ✓ Problemas con el sueño
- ✓ Síntomas premenstruales

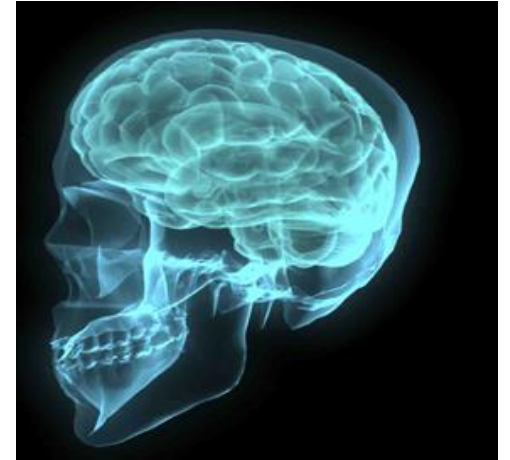


Requiere tratamiento

Las mujeres sintomáticas con irregularidad del ciclo se considera que están en la TM sin necesidad de un test de laboratorio



Excluir hipotiroidismo y depresión



Fisiología neuroendocrina del envejecimiento reproductivo



Perimenopausia. Declinación Ovárica post-nacimiento

- ✓ Al nacer los ovarios miden 1 cm de diámetro c/u y contiene aprox 1.000.000 de folículos
- ✓ Se enlentece el proceso de atresia
- ✓ Menarca: 300-400000 folículos. Ovulan no mas de 400
- ✓ En cada ciclo se pierden por atresia o apoptosis aprox 1000 folículos
- ✓ Luego de los 35 años se atresian mas de 1000 folículos por ciclo hasta la M, comenzando una reducción ponderal de la glándula

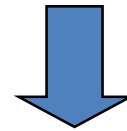
La menopausia coincidiría con la existencia de menos de 1000 folículos primordiales

¿Dónde comienza ?

Modificaciones intrínsecas del ovario

La pérdida prenatal está regulado por genes ubicados en el cromosoma X

- Regiones 13-21 y 24-26 del brazo largo
- Centrómero hacia la Región 1 del brazo corto



Agotamiento de la reserva de oocitos
40 años pocos folículos primordiales
Atresia (apoptosis)

Fisiología neuroendocrina de la TM

- ✓ La transición a la menopausia es un proceso complejo que afecta la fertilidad y aumenta el riesgo de problemas de salud
- ✓ Estudios epidemiológicos indican que un retraso en la FUM confiere longevidad y mejora de la CV de las mujeres
- ✓ Aunque la menopausia se define como la depleción folicular, numerosas líneas de evidencia científica en animales y humanos demuestran que la **desregulación del mecanismo de feedback estrogénico** contribuiría al comienzo y progresión del envejecimiento de la etapa reproductiva independientemente de la falla ovárica
- ✓ Si bien la depleción de los folículos claramente se relaciona con el fin de la etapa reproductiva en las mujeres, la evidencia actual demostraría que un **defecto hipotalámico es crítico en la transición de la ciclicidad a la aciclicidad**

Fisiología neuroendocrina de la TM

- ◆ Estudios en primates y no primates muestran que el eje HHG tiene un rol independiente del envejecimiento ovárico en la TM
- ◆ La respuesta alterada del eje HHG al feedback estrogénico y la subsiguiente generación de un patrón anormal de secreción de GTH podría en sí mismo acelerar la depleción folicular



¿Entender estos mecanismo podría ofrecer oportunidades de intervenir y demorar la TM?

Fisiología neuroendocrina de la TM

- ✓ El RE α es el que media el feedback positivo y negativo del estrógeno que lleva al pico de LH hipofisario
- ✓ Sin embargo las neuronas de GnRH responsables del pico de GTH no expresan el RE α
- ✓ Las neuronas GnRH reciben aferencias o inputs de neurotransmisores modulados por el estradiol y que estimulan o inhiben a las neuronas GnRH
- ✓ Los cambios mediados por el estradiol en el balance entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas GnRH se cree serían los responsables del pico de LH

RED NEURONAL SECRECIÓN GnRH

OPIOIDES

NA

CRH

Oxido
nítrico

GnRH

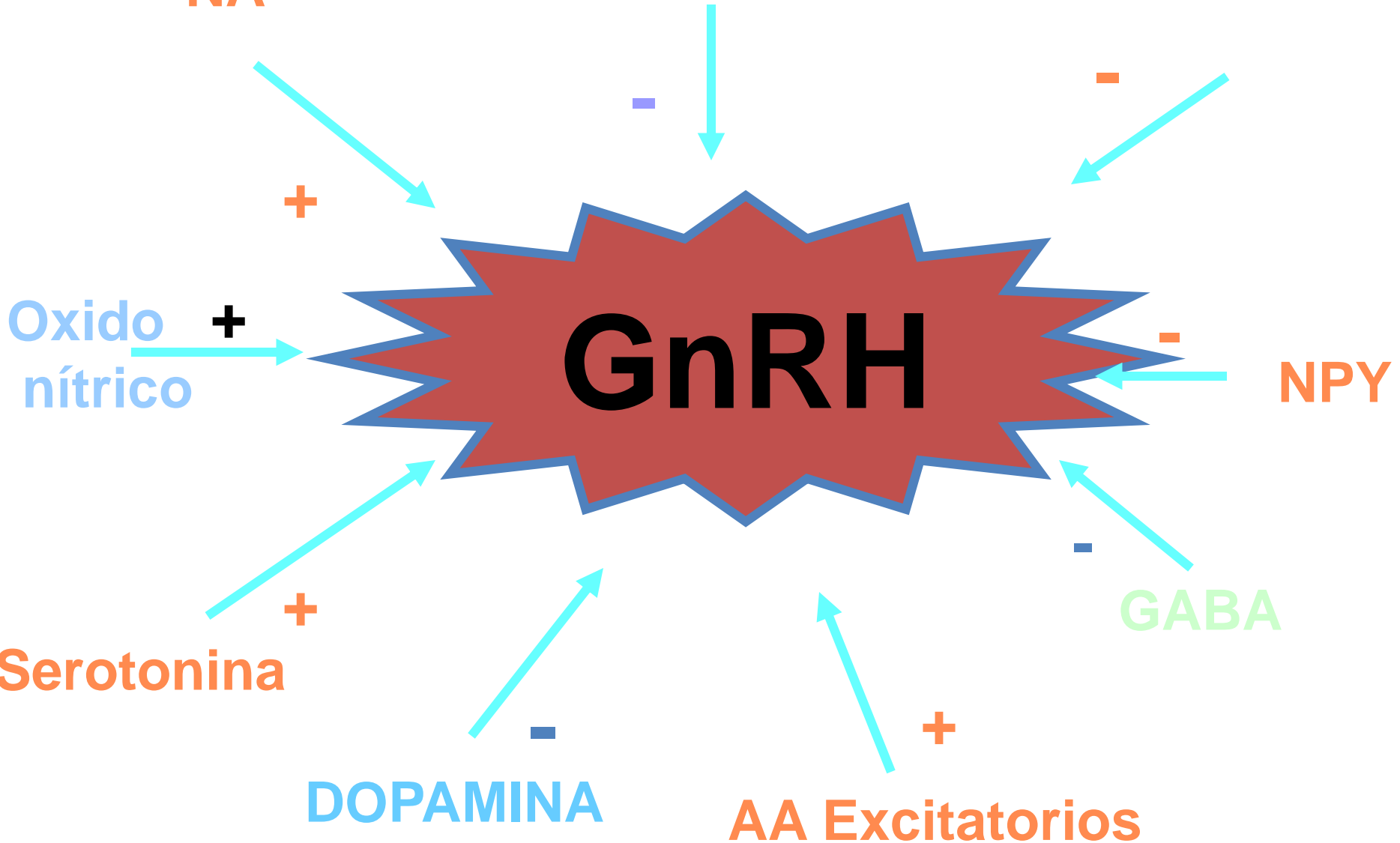
NPY

GABA

Serotonina

DOPAMINA

AA Excitatorios



Fisiología neuroendocrina de la TM

- ✓ La secreción de glutamato y el péptido kisspeptin son los neurotransmisores involucrados en la liberación del pico de LH
- ✓ La liberación de estos NT en el día del pico de LH son regulados por estradiol
- ✓ De acuerdo con esta hipótesis los antagonistas del receptor de glutamato o kisspeptin atenúan la liberación de GnRH y bloquean el pico de LH
- ✓ La NE y el VIP facilitan el pico de LH
- ✓ El GABA atenúa el pico de LH bajo condiciones de feedback negativo de estrógenos
- ✓ Para la inducción del pico LH se necesita reducir la acción del GABA en el hipotálamo
- ✓ Es posible q la ↓ de IGF 1 afecte indirectamente las neuronas de GnRH produciendo disrupción de los inputs excitatorios

Rol del cerebro en el envejecimiento reproductivo

- La depleción del pool folicular lleva a una declinación de E2
- Durante los estadios tempranos de la declinación reproductiva, antes de los cambios circulantes de estrógenos y la ciclicidad ovárica, cambios en los niveles E2 en cerebro juegan un rol importante en la iniciación de la senescencia reproductiva

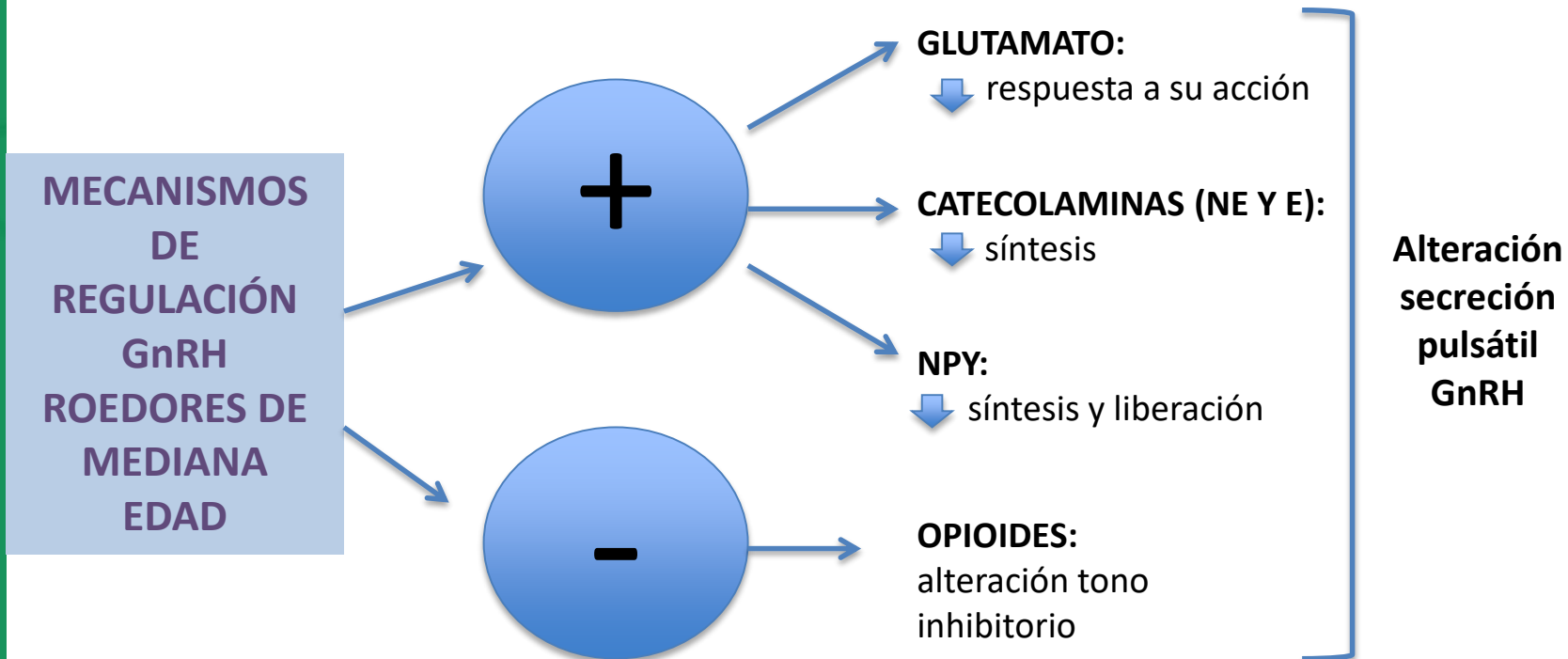


- Demora en el comienzo del pico de LH y atenuación en la concentración del pico de LH
- Cambios en la actividad neuronal del GnRH mas que la cantidad, contribuye a las alteraciones de la liberación de LH
- Los hallazgos indican que los aferentes inputs de GnRH cambian durante los estadios tempranos del envejecimiento reproductivo

Factores neuronales

- Inputs excitatorios como el glutamato actúa mediante receptores NMDA y no NMDA siendo un factor crítico estimulador que influencia directamente la actividad neuronal GnRH.
- Sin embargo durante el aging este input disminuye tanto en su liberación como en la expresión del receptor
- La Ne actuando a través del receptor alfa 1 adrenérgico es importante para la inducción del pico de LH, sin embargo durante el aging se observa una amortiguación del turnover de NE en el núcleo hipotalámico anterior que regula el timing del pico de LH
- EL GABA y opiodes actúan como péptidos inhibitorios y modulan el timing y amplitud del pico de LH
- La sensibilidad al feedback positivo E2 declina con la edad resultando en un pico atenuado y demorado de LH

Mecanismos de regulación excitatorios e inhibitorios de la secreción de GnRH en roedores



Cambios observados en roedores de mediana edad



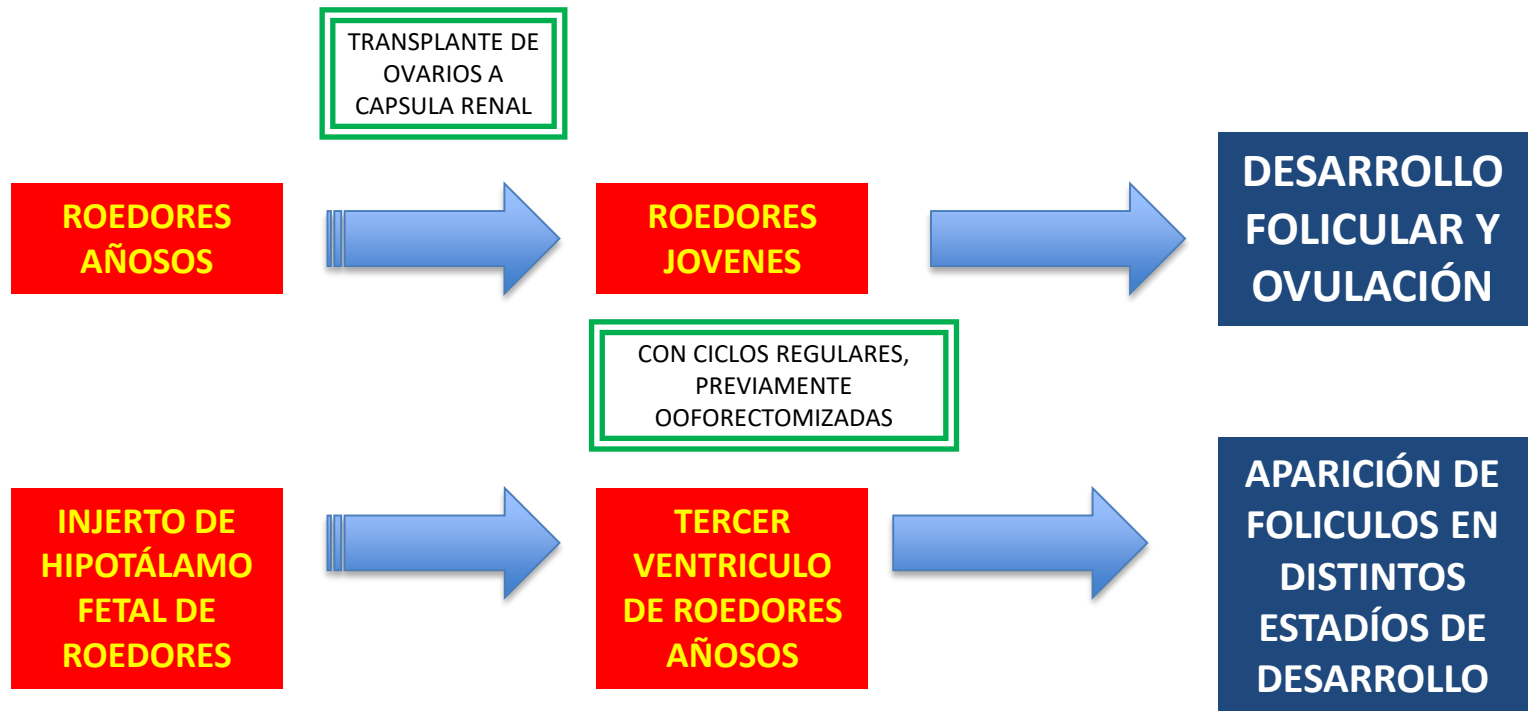
Un hallazgo interesante fue la observación de que tanto el número de neuronas productoras de GnRH como el mecanismo secretorio de las mismas fue similar al comprar roedores jóvenes con añosos

Esto sugeriría que la alteración estaría dada a nivel de los mecanismos de activación de las neuronas productoras de GnRH, relacionada con la edad

Fisiología neuroendocrina de la TM

- ◆ En 1964 el trasplante de ovarios jóvenes a ratas añosas falló en restaurar la ciclicidad sugiriendo que el ovario no es el único determinante en la función reproductiva
- ◆ En 1972 el trasplante de ovarios de roedores de ratas añosas a ratas jóvenes pero previamente ooforectomizadas se tradujo en desarrollo folicular y ovulación

Evidencia de defecto hipotalámico en el envejecimiento reproductivo



Las alteraciones del eje neuroendócrino contribuirían a la transición de ciclos regulares a irregulares, mientras que la depleción de folículos ováricos contribuiría al cese de los mismos

Conclusión e hipótesis

El balance de los neurotransmisores - y + sobre GnRH se vuelve temporariamente desorganizado y se deteriora con el avance de la edad lo cual lleva a una insensibilidad a los E2 y causa atenuación y demora del pico de LH inducido por los estrógenos

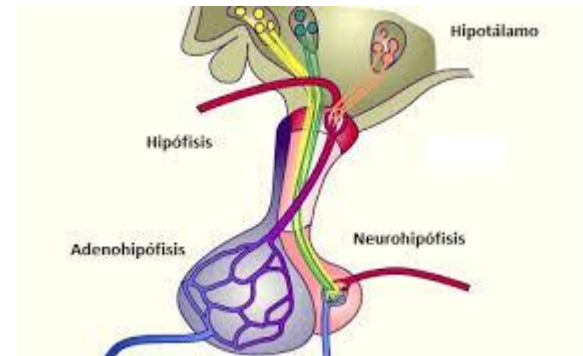
Conclusión e hipótesis

- ◆ La respuesta deteriorada del hipotálamo al feedback positivo del estradiol podría ser la etiología de la alteración en la secreción de LH en roedores añosos
- ◆ La anormal secreción de LH puede afectar subsecuentemente la fisiología del ovario e incrementar la foliculogénesis, acelerando la depleción folicular



El hipotálamo es un contribuyente importante en la declinación de la etapa reproductiva de la mujer

¿Qué pasa con las hormonas?



Inhibinas

Péptidos con responsabilidad en el control de las modificaciones endócrinas del ovario

A sub α y β A

Mayor concentración: fase folicular tardía y fase lútea

Sintetizado por folículos preovulatorio dominante y cuerpo amarillo

B sub α y β B





Mayor concentración en fase folicular temprana

Sintetizado por folículos preantrales



La declinación del número de folículos trae como consecuencia una disminución de Inhibina B

Endocrinología de la transición a la menopausia

- ◆ El primer evento que marca el comienzo de la perimenopausia es la  de la Inhibina B en la primera fase del ciclo sin cambios signif en la FSH. Se produce  de la inhibina A y  de la activina
- ◆ Los niveles de FSH se alteran cuando aparecen las irregularidades del ciclo
- ◆ El  de la FSH favorece el crecimiento folicular acelerado: **fase de hiperestrogenismo en la perimenopausia**

Hormonas hipotálamo hipofisarias

- ✓ **FSH** > 40 mUI/ml: Aumenta ya en PreM, gradual, 10-20 veces su valor. Llega a su nivel máximo en 1 a 3 años de la FUM (mas rápido en MQ)
- ✓ **LH** > 25 mUI/ml: También aumenta gradualmente, llega a 3 veces su valor. Provoca estimulación del intersticio ovárico, aumentando $\Delta 4$, y principalmente T_o
- ✓ Los patrones de pulsatilidad y amplitud de ambas gonadotrofinas se modifican
- ✓ Aumentan su amplitud como consecuencia de la mayor oferta de liberación del GnRH hacia el gonadotropo y por una potenciación de la respuesta ante cada pulso del decapeptido



En la M los E descienden mas lentamente que en MQ

Hormonas hipotálamo hipofisarias

Relación FSH/LH > 1 . Esto se atribuye a:

- $<$ inhibina
- $>$ vida media de LH



Prolactina por disminución de E2

Hormonas hipotálamo hipofisarias

- ✓ FSH Marcador de la transición MP:
 - Variaciones individuales
 - Predice pobremente la FUM-marcador indirecto
 - No nos da mayor información acerca de la reserva ovárica

- ✓ Test ideal: Marcador de la célula germinal

Hormona Anti Mülleriana



Glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia de factores de crecimiento transformante beta

Expresada en folículos ováricos antrales, de 4 a 6 mm
(*reclutados pero NO seleccionados*)

Utilizado en la medición de reserva ovárica y como predictor de respuesta a la estimulación ovárica (S= 84% y E=79%)

Múltiples normogramas publicados, pero la mayoría basados en mujeres con trastornos reproductivos

La Marca y col
“Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history”
Eur J Obstet (2012)

Hormona Anti Mülleriana



Es considerada un factor inhibitorio de la iniciación del desarrollo folicular

Modifica aún cuando no se observaron variaciones en FSH e Inhibina

Podría constituir marcador sensible del comienzo de la transición MP

van Rooij I, den Tonkelaar I, Broekmans F y col
“Anti-müllerian hormone is a promising predictor of the occurrence of the menopausal transition”
Menopause 2004;11(6) part 1: 601-606

Hormona Anti Mülleriana

“Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history”

La Marca y col. Eur J Obstet (2012)

- **Objetivo:**

- Establecer valores de referencia de HAM en la población de mujeres sanas
- Reportar valores de HAM según IMC, tabaquismo e historia reproductiva

- **Materiales y Métodos:**

- 416 pacientes sanas incluídas, entre 18 y 51 años, con ciclos regulares y presencia de ambos ovarios
- Medición de HAM en el momento de la consulta, mas allá del momento del ciclo en el que se encontraban

La Marca y col

“Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history”

Eur J Obstet (2012)

Hormona Anti Mülleriana

“Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history”

La Marca y col. Eur J Obstet (2012)

• Resultados:

- Los niveles de HAM no variaron significativamente a lo largo del ciclo
- La reducción del nivel de HAM por año fue de 0.16 ng/ml
- El aumento del IMC se correlacionó con un descenso del nivel de HAM (secundario a edad)
- Los niveles de HAM resultaron similares en fumadoras y no fumadoras
- Los niveles de HAM no variaron según historia reproductiva

La Marca y col
“Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history”

Eur J Obstet (2012)

¿Cuál es la fuente de estrógenos en la postmenopausia?

- Aromatización extragonadal:

- Tejido adiposo

- piel

- hígado

- Cerebro

- Esta conversión periférica involucra la conversión de Androstenediona a Estrona



- **Obesas:** tasas de conversión y concentración más altas que en delgadas → > probabilidad de desarrollar hiperplasia y cáncer de endometrio

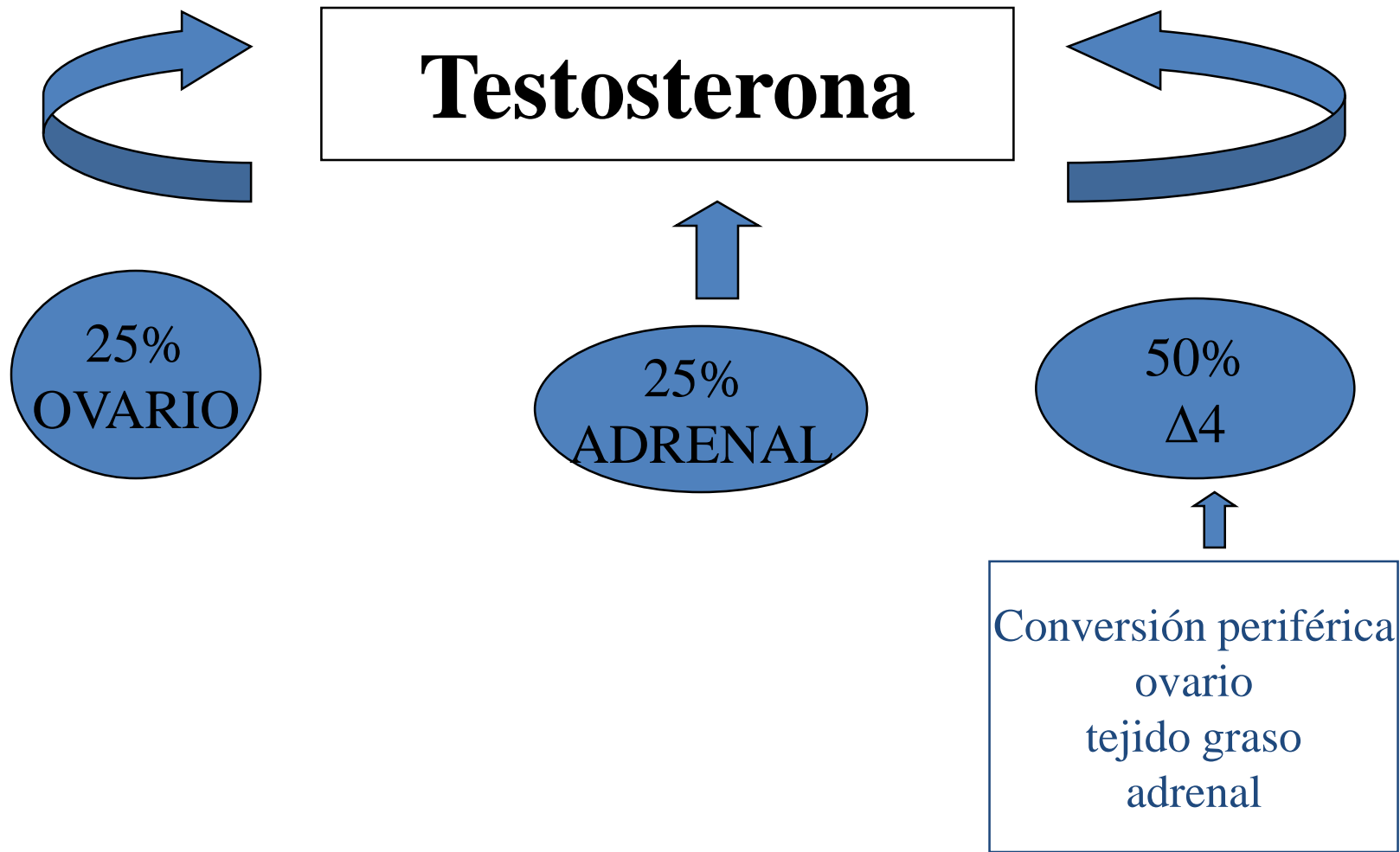
Índices de producción y concentración sérica de estrógenos durante el ciclo menstrual en mujeres sanas

FASE	17 β Estradiol		Estrona		Estriol	
	Concentración sérica (pg/ml)	Producción diaria (μ g)	Concentración sérica (pg/ml)	Producción diaria (μ g)	Concentración sérica (pg/ml)	Producción diaria (μ g)
Folicular	40-200	60-150	30-100	50-100	3-11	6-23
Preovulatoria	250-500	200-400	50-200	200-350	---	---
Lutea	100-150	150-300	50-115	120-150	6-16	12-30
Premenstrual	40-50	50-70	15-40	30-60	---	---
Post-menopausia	< 20	5-25	15-80	30-80	3-11	5-22

Estrógenos en la postmenopausia

- ✓ **E1:** 15-80 pg/ml. Proviene 80% de la androstenediona adrenal y 20% del ovario. Aromatización influenciada por sexo, edad y peso. Ligera variación nictemeral
- ✓ **E2:** < de 20 pg/ml. Proviene de la estrona y de la testosterona ovárica.
- ✓ **Relación E2/E1:** < 1
- ✓ **E3:** 3-11pg/ml

Andrógenos en la premenopausia: Testosterona



Andrógenos en la postmenopausia: Testosterona



Testosterona

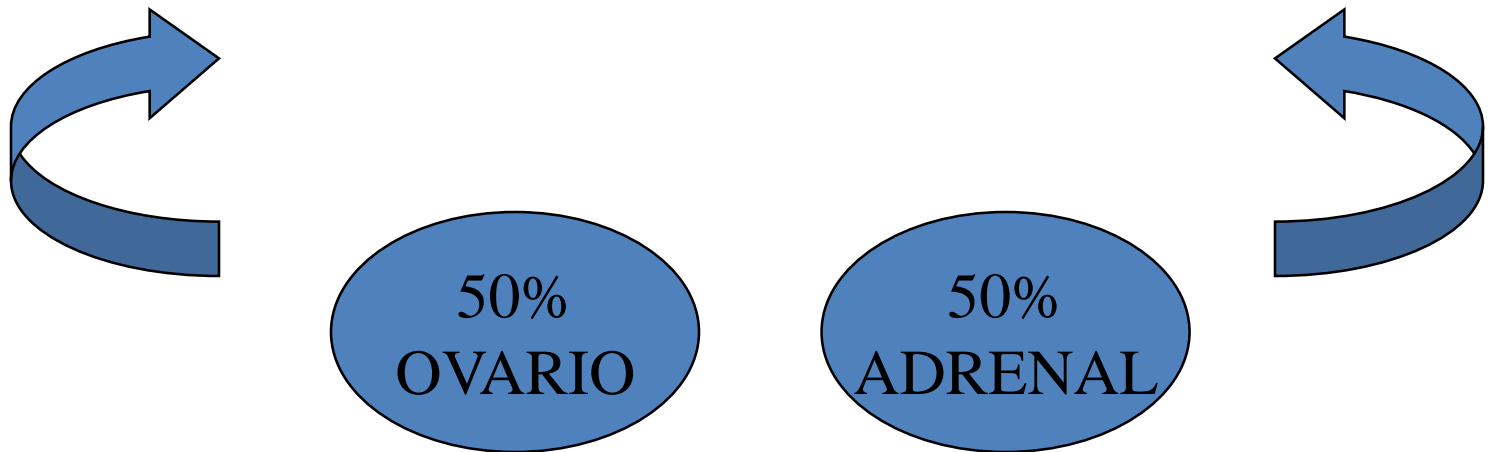
- Durante la transición no se modifica y es indep de la edad y IMC pero coincidiendo con la caída de la SHBG aumenta la testo libre

- Mujeres con Mp quirúrgica ↓ 50%

- Mujeres con TH ↓ 42%

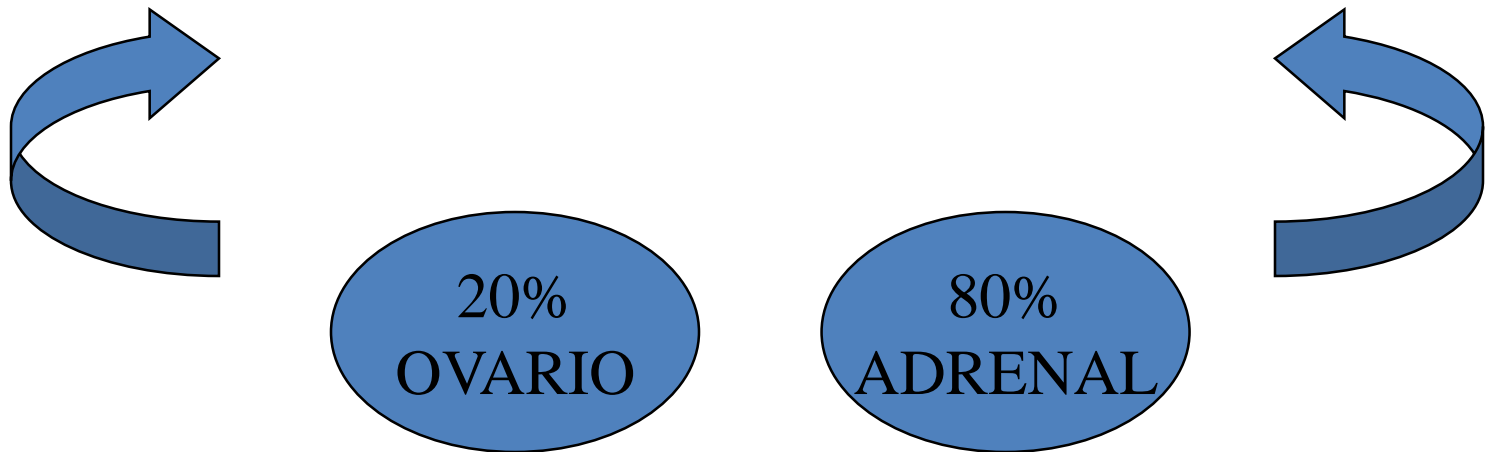
Andrógenos en la premenopausia: Androstenediona

Androstenediona: 1.6 ng/ml



Andrógenos en la postmenopausia: Androstenediona

Androstenediona: 0.8 ng/ml



Andrógenos en la TM

- ◆ Si bien se acepta que los cambios en la T_o son mínimos en este período, algunos sostienen que en la perimenopausia el pico de andrógenos correspondiente a mitad de ciclo está atenuado o ausente
- ◆ Burger y cols no encuentran variación de T_o en relación al FUM pero observan un descenso de la SHBG con el consiguiente aumento del Índice de andrógenos libres

Relación entre andrógenos y riesgo cardiovascular en la transición menopáusica

Encontraron que a medida que se avanza desde la transición hacia la postmenopausia se observa un incremento del status androgénico que se correlaciona con la obesidad abdominal, la insulinoresistencia y un perfil lipoproteico aterogénico

DHEA

- Sintetizada por la zona reticular de la glándula adrenal
- Disminuye gradualmente con la edad a partir de los 30 años
- Hormona de la Juventud?

Eje córtico hipofisoadrenal

- ✓ Se observa con la edad un aumento del 25 al 80% en el cortisol sin cambios en la CBG
- ✓ Podría deberse a una pérdida de sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis al feedback negativo del corticoide con la consiguiente exposición mayor de la adrenal a la ACTH
- ✓ El exceso de cortisol crónico puede llevar a una atrofia del hipocampo y alteraciones cognitivas
- ✓ Las modificaciones de su patrón puede producir desórdenes del sueño y una mayor actividad del eje HHA q puede causar alteración de la memoria

Eje Tiroideo

- ◆ Se han reportado una reducida actividad tiroidea en mujeres perimenopáusicas en parte debido a desregulación del sistema neuroendócrino modulador del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.
- ◆ Como consecuencia de ello, un estado de relativo hipotiroidismo podría ser uno de los factores responsables del aumento del peso corporal.

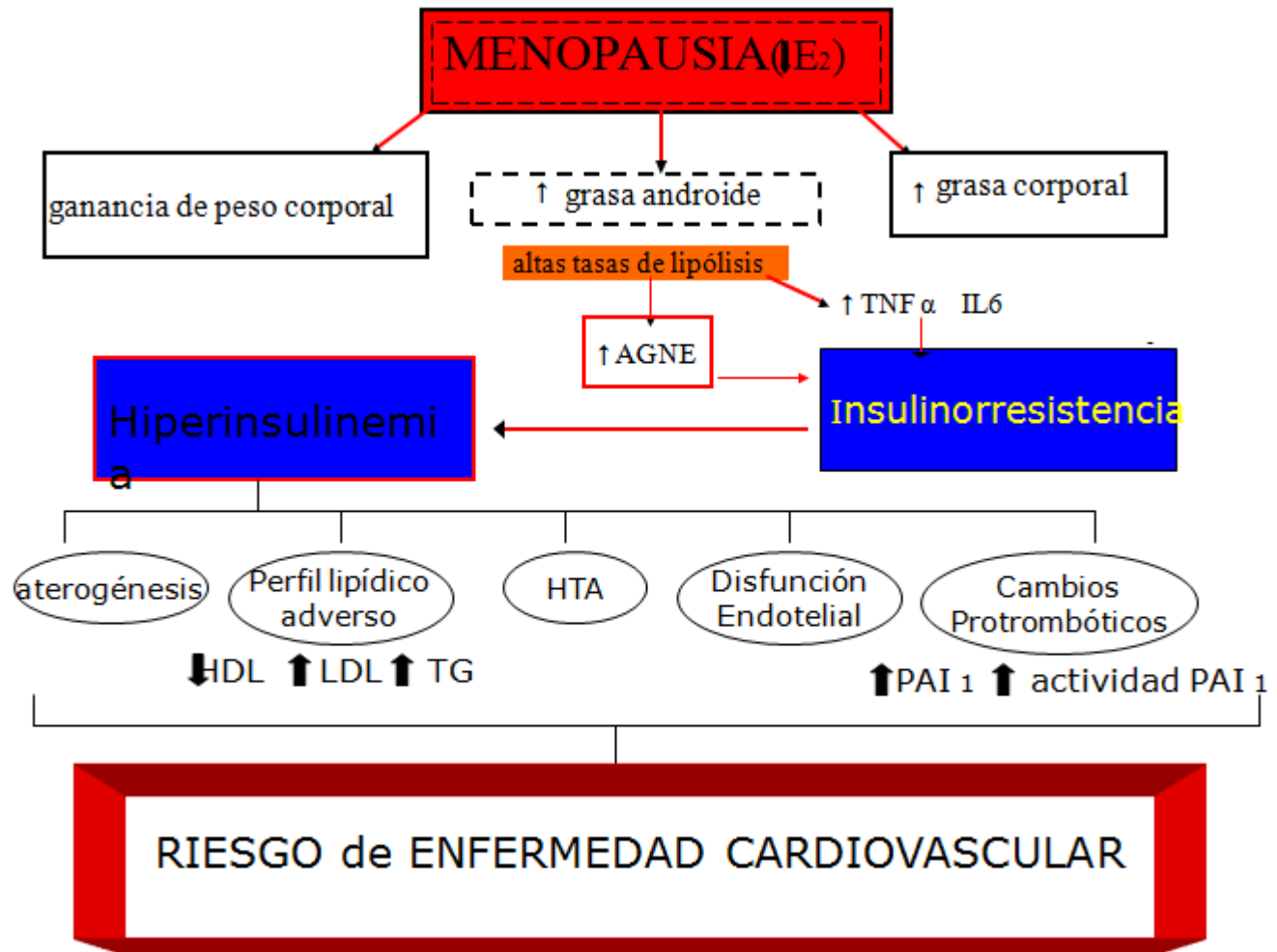
Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System. *Endocr Rev* 2005;26(2):203-250.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.

Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN.

- ✓ 3243 mujeres entre 42-52 años pre y perimenopáusicas
- ✓ Mayor prevalencia de niveles elevados de TSH
- ✓ La incidencia tanto de hipo e hipertiroidismo clínico y subclínico es mayor en mujeres postmenopáusicas. Los síntomas pueden ser difíciles de diferenciar
 - ✓ 6.2% presentaban niveles superiores a 5.0uUI/ml
 - ✓ 3.2% fue inferior a 0.5uUI/ml
- ✓ Las mujeres cuyas TSH estaban fuera del rango 0.5-5 tuvieron mayor probabilidad de períodos menstruales mas cortos o mas largos
- ✓ La TSH no se asoció con indicadores de la transición menopáusica tales como el estatus menopáusico, síntomas climatéricos o niveles hormonales del eje gonadal (1)
- ✓ Modificaciones del perfil tiroideo en mujeres eutiroides se relacionan con modificaciones de la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura y podría ser determinante de la calidad de la masa ósea (2)

Metabolismo hidrocarbonado



MENOPAUSIA

AUMENTO DEL PESO CORPORAL

Un promedio de 1.9 Kg total de ganancia anual de peso corporal se asoció con:

↑ de 1.4 Kg de compartimiento graso

↓ de 0.5 Kg compartimiento magro



MENOPAUSIA

AUMENTO DEL PESO CORPORAL

- ✓ Cambios metabólicos (lípidos y glúcidos)
- ✓ Cambios hormonales (reducida función tiroidea)
- ✓ Reducción del gasto energético (actividad física reducida)
- ✓ Aumento de la ingesta

Reducción del gasto energético y aumento de la ingesta

- ◆ Se desconoce el mecanismo por el que se observa mayor ingesta alimentaria en mujeres perimenopáusicas pero se cree que podría estar involucrada la hormona colecistoquinina (CCK), pues se sabe que en condiciones normales la CCK estimula la saciedad y este efecto es mejorado por los estrógenos.
- ◆ Otra hipótesis sugiere que las β -endorfinas modulan la actividad de la CCK y que por lo tanto el descenso de la actividad de β endorfinas observado en la menopausia podría jugar un rol en la obesidad postmenopáusica.

Sowers M, Tisch J. Insulin Resistance, Body Weight, Obesity, Body Composition, and the Menopausal Transition. Menopause: Biology and Pathobiology. Lobo AR, Kelsey J, Marcus R. Academic Press 2000:245-260.

Godsland IF, Walton C, Stevenson JC. Carbohydrate metabolism, cardiovascular disease and hormone replacement therapy. The modern management of menopause. New York, London. Parthenon Publishing Group. Berg G, Hammar M ed.1994:231-249.

Leptina

- ◆ Ejerce su acción en el hipotálamo, disminuye la ingesta e incrementando el gasto energético.
- ◆ La reducción de los niveles plasmáticos de leptina observados en perimenopausia induce una disminución de la función tiroidea al tiempo que activa la corteza adrenal y la secreción de insulina. El mecanismo de resistencia a la acción de la leptina asociado al envejecimiento permanece desconocido, pero la resultante es obesidad y, en la mayoría de los casos, insulinoresistencia

Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System. *Endocr Rev* 2005;26(2):203-250.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.

Eje Hormona de Crecimiento

- ◆ La composición corporal parece estar íntimamente relacionada con los cambios en los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento (GH).
- ◆ La GH regula el crecimiento y la composición corporal y los adultos con déficit de esta hormona tienen incrementada masa grasa y reducida masa muscular

Eje Hormona de Crecimiento

La composición corporal parece estar íntimamente relacionada con los cambios en los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento (GH).

La GH regula el crecimiento y la composición corporal y los adultos con déficit de esta hormona tienen incrementada masa grasa y reducida masa muscular

Durante la transición a la menopausia, los niveles de GH y de IGF1 disminuyen significativamente no solo como consecuencia de la edad sino también debido al déficit estrogénico y a la disminución de somatostatina

Niveles de GH y Esteroides Sexuales

La reducida amplitud de pulsos de GH en combinación con la reducida producción de esteroides sexuales explicarían los cambios observados dependientes de la edad en el metabolismo:

- **incremento de la relación grasa/músculo**
 - **descenso de la fuerza muscular**
 - **reducida tolerancia al ejercicio**
- **aumento de la pérdida de masa ósea**

Consecuencias metabólicas de la privación de sueño

- ✓ Reducción endémica de la duración del sueño
- ✓ El sueño cumple un rol fundamental en la modulación de la regulación de la glucosa y de la función cardiovascular
- ✓ El sueño lento es el que permite reparar el desgaste del sistema nervioso, se acompaña de una disminución de la FC, de la PA, de la actividad del SNS y del consumo de glucosa cerebral en comparación con la vigilia
- ✓ En el SL se libera HC mientras que el cortisol es inhibido
- ✓ En años recientes, la evidencia de los datos de laboratorio y epidemiológicos convergen indicando que la privación de sueño es un FR para obesidad y DBT tipo II

Sme metabólico

CONSECUENCIA de

- Modificaciones de la Ingesta
- Sedentarismo
- Trastornos del sueño



Menopausia y sueño

Menos horas de sueño a expensas del SL



Alteración de la inmunidad celular (protectora de cáncer)



¿Aumento de la patología oncológica??

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women's Health Around the Nation (SWAN)

Objetivo: evaluar la relación entre el momento de la vida reproductiva y el nivel de hormonas sexuales con respecto a la percepción de las limitaciones funcionales referidas por las mujeres evaluadas

Métodos: 2495 mujeres incluidas, entre 45 y 57 años, obtenidas del SWAN, con una media de 9.7 años de seguimiento

El Khoudary S, McClure C, VoPham T.

“Longitudinal Assessment of the Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women's Health Across the Nation”

Journals of Gerontology, 2014

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women 's Health Around the Nation (SWAN)

Métodos

Limitaciones Funcionales

Categorizadas a través de una subescala del SF 36, con un score del 0 al 100:

- **sin limitación: 86-100 puntos**
- **limitación moderada: 51-85 puntos**
- **limitación sustancial: 0-50 puntos**

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women's Health Around the Nation (SWAN)

Métodos

1) Seguimiento longitudinal:

visitas 4, 6, 8, 10 y 12 de SWAN

2) Estado Menopáusico

- **Premenopausia:** menstruaciones los últimos 3 meses sin cambios en los últimos 12 meses
- **Perimenopausia temprana:** menstruaciones los últimos 3 meses con cambios en los últimos 12 meses
- **Perimenopausia tardía:** sin menstruaciones los últimos 3 meses con menstruaciones en los últimos 12 meses
- **Postmenopausia:** sin menstruaciones los últimos 12 meses
- **Postmenopausia quirúrgica:** histerectomía u ooforectomía bilateral
- **En tratamiento hormonal o desconocido**

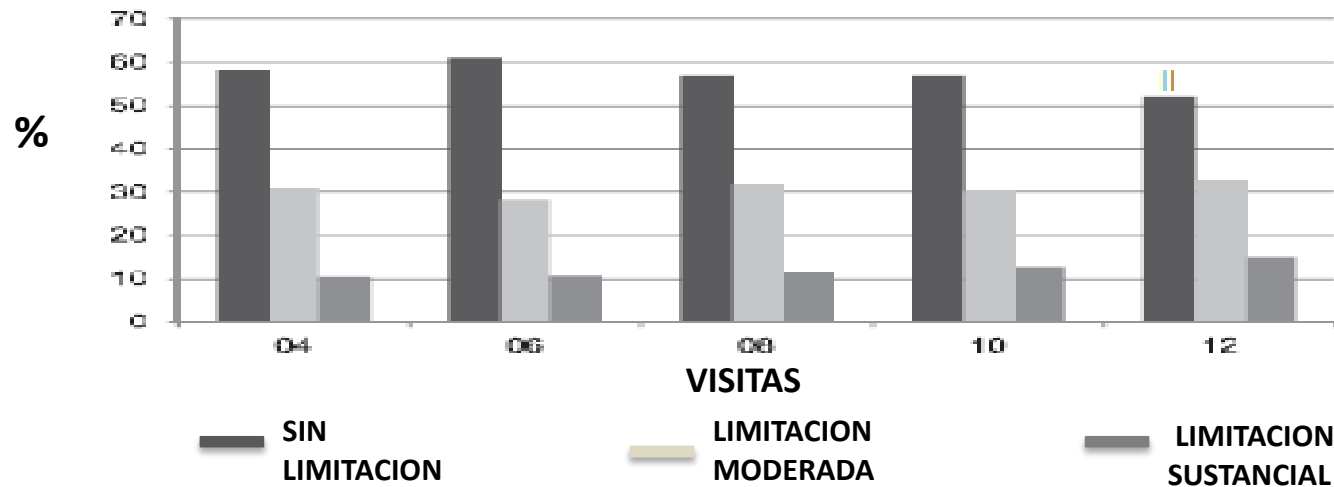
3) Mediciones Hormonales

E2 To SHBG

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women 's Health Around the Nation (SWAN)

Resultados

1) Seguimiento longitudinal



Limitaciones Funcionales	VISITA 4	VISITA 12
Sin limitación	58.4%	52.1%
Limitación moderada	31%	33%
Limitación sustancial	10.5%	15%

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women 's Health Around the Nation (SWAN)

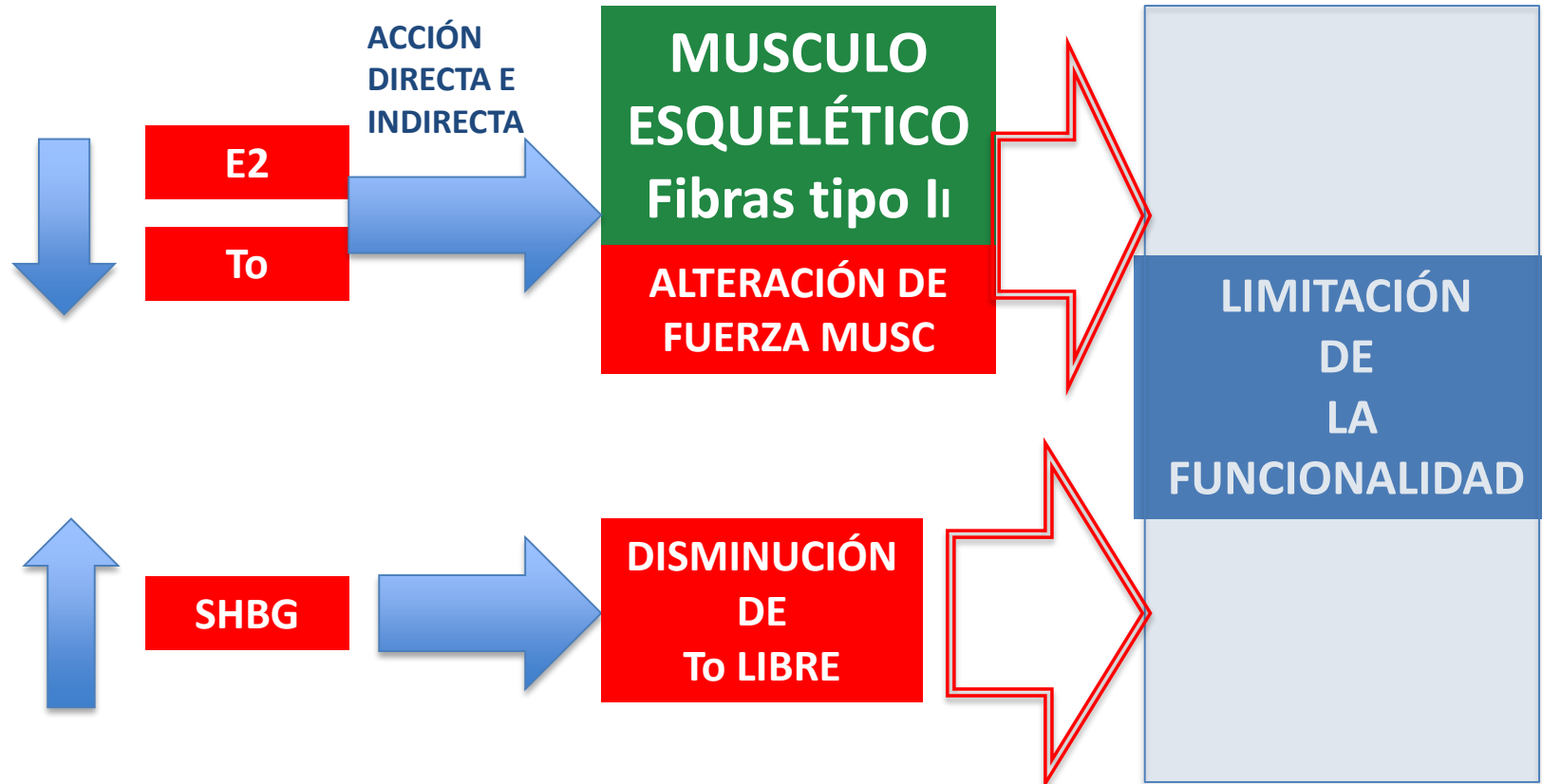
Resultados

3) Mediciones hormonales

Endogenous Sex Hormones, Separate Models (log transformed)	Model 1*		Model 2 [†]		Model 3 [‡]	
	Proportional Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> Value	Proportional Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> Value	Proportional Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> Value
E2 level at visit-04	0.87 (0.79, 0.96)	.01	0.87 (0.79, 0.97)	.01	0.91 (0.82, 1.00)	.06
E2 change since visit-04	0.91 (0.85, 0.98)	.01	0.91 (0.85, 0.97)	.01	0.93 (0.87, 0.99)	.03
SHBG level at visit-04	1.08 (0.93, 1.25)	.30	1.08 (0.93, 1.25)	.30	1.08 (0.94, 1.26)	.30
SHBG change since visit-04	1.17 (1.03, 1.34)	.02	1.19 (1.04, 1.36)	.01	1.23 (1.08, 1.41)	.002
T level at visit-04	0.92 (0.77, 1.10)	.40	0.94 (0.79, 1.12)	.50	0.93 (0.79, 1.10)	.40
T change since visit-04	0.84 (0.73, 0.97)	.02	0.87 (0.75, 0.99)	.047	0.84 (0.73, 0.97)	.02

La reducción de los niveles de E2 y To y el aumento de los niveles de SHBG observado a lo largo de las visitas se asociaron con mayores OR de limitaciones funcionales

Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women 's Health Around the Nation (SWAN)



Longitudinal Assessment of Menopausal Transition, Endogenous Sex Hormones, and Perception of Physical Functioning: The Study of Women's Health Around the Nation (SWAN)

**MENOPAUSIA
NATURAL**

- DESCENSO ACCELERADO DE E2
- DESCENSO GRADUAL DE T_o

**MENOPAUSIA
QUIRÚRGICA
(ooforectomía)**

- DESCENSO ACCELERADO DE E2 y T_o

**MAYOR
LIMITACIÓN
FUNCIONAL EN
PACIENTES CON
MENOPAUSIA
QUIRÚRGICA**

Perfil sintomático

- ✓ Disminución de la actividad ovárica con la consiguiente deficiencia hormonal
- ✓ Factor sociocultural
- ✓ Factor personal



Aspectos clínicos del climaterio

- * trastornos del ciclo
- * sofocos
- * modificaciones en piel
- * síntomas urogenitales
- * enfermedad cardiovascular
- * osteoporosis
- * síntomas SNC



¿Cuál es el objetivo durante el Climaterio?

- ✓ Mantener y/o mejorar la calidad de vida
- ✓ Informar acerca de la disminución de la capacidad reproductiva a partir de la década de los 30
- ✓ Aliviar los síntomas
- ✓ Prevención de patologías relacionadas con esta etapa
 - Insulino Resistencia
 - HTA
 - Cáncer de mama
 - Cáncer de colon
 - Patología Tiroidea
 - Alteraciones de los Lípidos



Muchas Gracias