



ENDOCRINOLOGÍA DE LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA



Dra. Laura J. Mittelberg
Grupo Reproducción Humana
Hospital C. Durand
Comisión Directiva SAEGRE

- Dra estoy muy preocupada y ansiosa, tengo 46 años, consulto porque mis menstruaciones son muy irregulares, hace 2 meses que no menstrúo
- No tengo pareja estable, a veces usamos preservativo y tengo miedo de estar embarazada
- Pero.... no estaré menopáusica????



Paciente de 46 años

Docente

MC: Amenorrea 2° de 2 meses de evolución

AF: hipotiroidismo en madre

AP: apendicectomía a los 18 años

AG: menarca: 12a RM: 4/28-30-40

MAC: barrera a veces

G2 P2 (26 y 29 años)

FUM: hace 2 meses

Sin sofocos, leve sudoración nocturna que la despierta algunas veces

Refiere dificultad para perder peso, cansancio, decaimiento, constipación

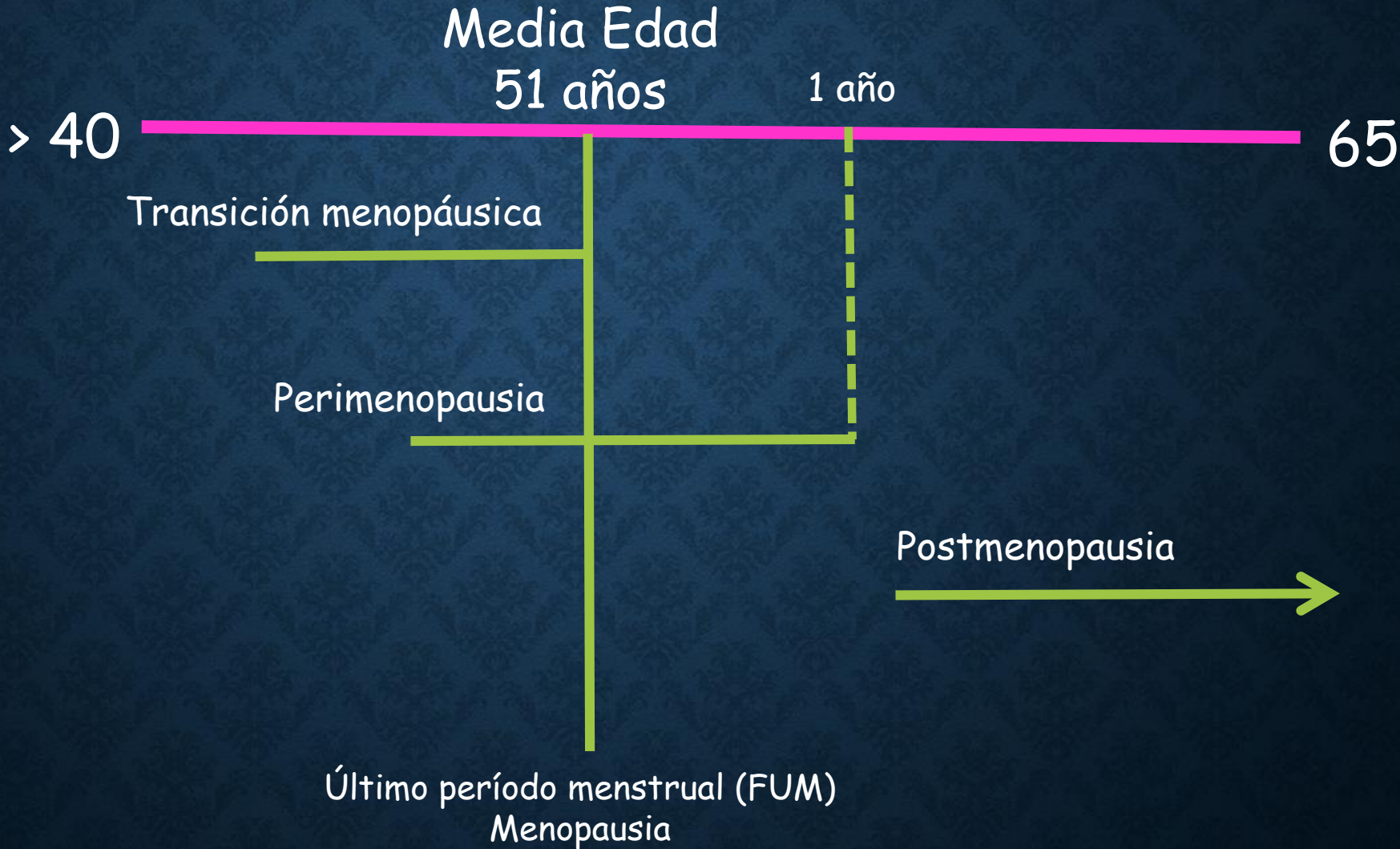
Tiroides palpable normal

Talla: 1.65 Peso: 68 BMI: 25

TA: 120/70 mmHg . FC 85



Etapas del Climaterio



International Position Paper: Women's Health and Menopause, NIH (2012)

- Transición a la menopausia: período de aproximadamente 4-7 años que precede a la menopausia. Incluye la perimenopausia
- Perimenopausia: desde aparición de síntomas clínicos hasta 1 año después de menopausia
- Menopausia: última menstruación. Cese de la función ovárica
- Postmenopausia: comienza 1 año después menopausia. Continúa hasta los 65 años

- Menopausia precoz, IOP, FO: cuadro que aparece antes de los 40 años
- Menopausia temprana: FUM entre los 40- 45 años
- Menopausia tardía: FUM después de los 55 años



Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001.

Soules MR¹, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N.

e STRAW staging system.

	Final Menstrual Period (FMP)							
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
Duration of Stage:	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms ↑ = elevated

Para mujeres sanas

Excepto

- Fumadoras (19%)
- BMI > 30 kg/m² (38%)
- Antecedente histerectomía (35%)
- Irregularidades menstruales crónicas
- Miomas
- Endometrioma
- Actividad física > a 10 hs semanales
- Cancer
- Enfermedades crónicas

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

Harlow SD¹, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group.

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

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

FIG. 2. The Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 staging system for reproductive aging in women.

Sin considerar

- Edad
- BMI
- Factores demográficos
- Estilo de vida

No aplicable

- IOP
- PCO
- Amenorrea hipotalámica
- QT
- HIV
- Histerectomía

The Menopausal Transition.

Bacon JL¹.

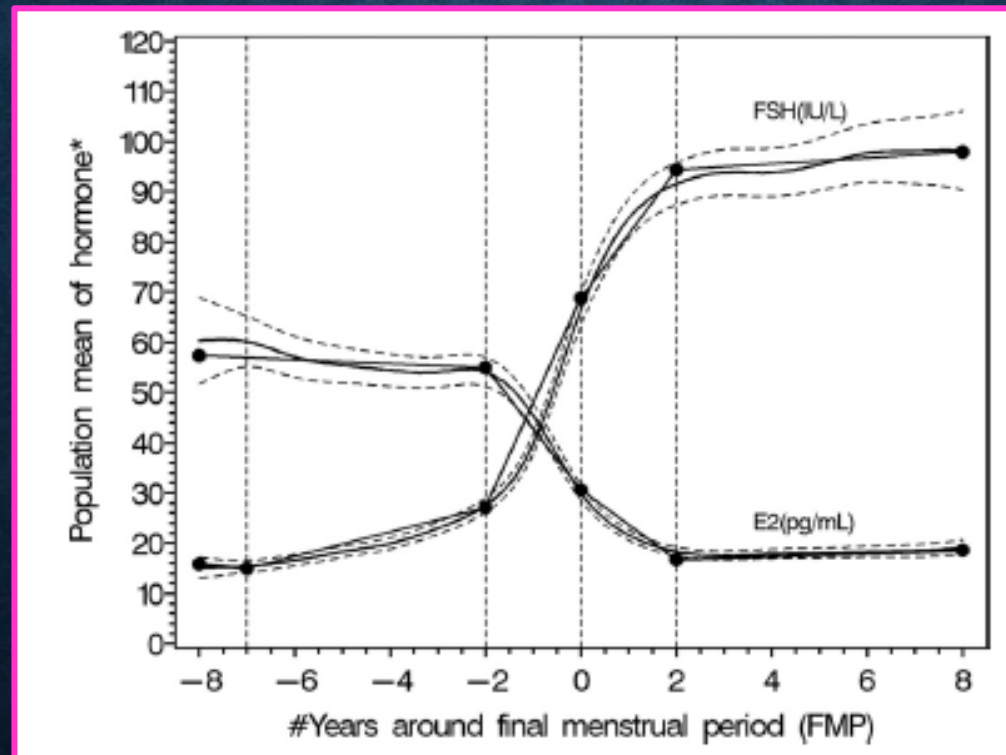
Table 1
Staging of reproductive aging

The Late Reproductive Years	Menopausal Transition (Perimenopause)	Menopause
Regular menses Declining fertility	Varying menstrual intervals Rare fertility	Vasomotor symptoms likely Increased somatic aging
↓ Menstrual intervals	Onset of menopausal symptoms	↓ Estradiol
↓ Luteal phase progesterone	↓ Inhibin-B	↑ FSH
Shortened follicular phase	Variable or ↑ FSH	↓ AMH
Decreasing inhibin-B	↓ AMH	↓↓ Antral follicle count
Normal estradiol	↓ Antral follicle count	
Slightly ↑ FSH		
↓ AMH		
↓ Antral follicle count		

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

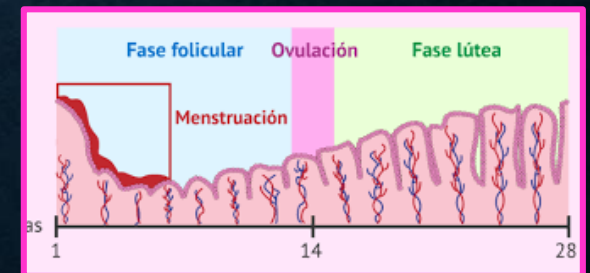
Harlow SD¹, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group.

CAMBIOS HORMONALES



TRANSICION A MENOPAUSIA

- Proceso dinámico, comienza con irregularidades del ciclo menstrual, termina con período menstrual final
- Depleción folicular
- Eje HHO estado de insuficiencia compensada
- FSH mantiene foliculogénesis y ovulación. Fertilidad reducida
- Incapacidad del ovario en producción de folículos funcionantes
- **Fin transición: con el último periodo menstrual (estadio 0)**
- Último período menstrual determinado retrospectivamente al llegar a menopausia (amenorrea 12 meses)



Alteración secreción pulsátil de GNRH al feedback estrogénico



Patrón anormal secreción de gonadotrofinas



Aumento amplitud gonadotrofinas



Foliculogénesis acelerada



Mayor depleción folicular

CAMBIOS HORMONALES EN LA TRANSICIÓN

Acortamiento de fase folicular → irregularidades del ciclo

Aumento de FSH → crecimiento folicular acelerado



Mayor excreción E conjugados

Menor pregnanediol glucuronido en FL

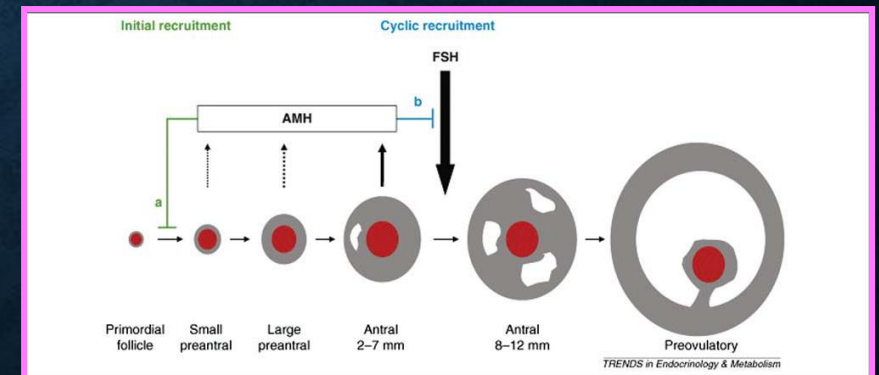
- Disminución P4 en fase lútea

Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):357-62.

Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging.

de Vet A¹, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC.

- Hormona glicoproteica, pertenece a familia factores crecimiento transformantes β
- Producida por células granulosa (estadios tempranos de folículos antrales)
- Escasa al nacimiento alcanza mayores valores en postpubertad
- **Marcador temprano envejecimiento ovárico**
- Fuerte correlación AMH y edad y n° folículos
- Folículos antrales reflejan cantidad de folículos pequeños en crecimiento
- EN PM los niveles fueron indetectables



Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging.

de Vet A¹, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC.

Serum variables and follicle number assessed on two occasions in 41 normo-ovulatory women.

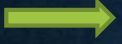
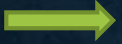
Screening variable	Visit 1	Visit 2	P value ^a
Antimüllerian hormone level ($\mu\text{g/L}$)	2.1 (0.1–7.4)	1.3 (0.0–5.0)	<.001
FSH level (IU/L)	6.0 (1.4–13.5)	5.8 (2.4–13.4)	.29
Inhibin B level (pg/L)	112 (12–213)	110 (4–206)	.92
E ₂ level (pmol/L)	151 (64–404)	161 (70–620)	.52
No. of antral follicles	14 (6–28)	14 (2–24)	.27

Note: Values are medians (ranges).

^a One-sample *t*-test.

de Vet. Antimüllerian hormone and ovarian aging. Fertil Steril 2002.

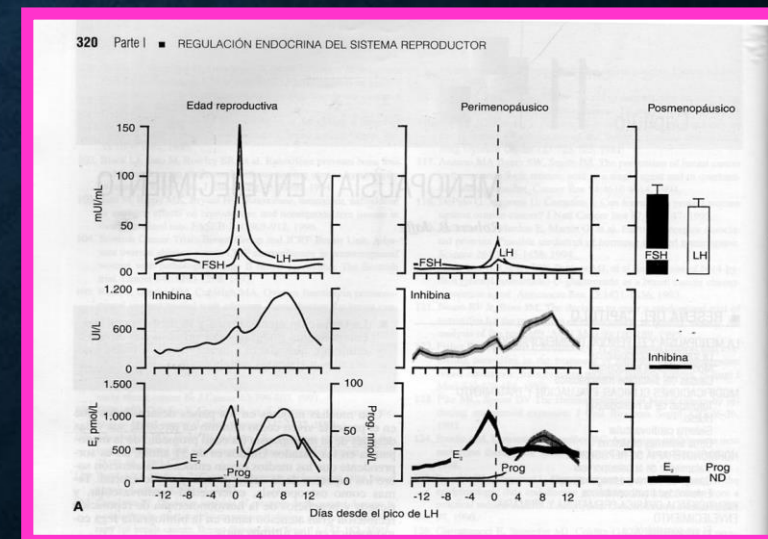
INHIBINA

- Péptido heterodimérico
- Inhibición secreción FSH, producida por células granulosa y otros tejidos. Acción local
- IA (βA):  folículo preovulatorio dominante y CL. Mayor concentración en FF tardía y FL
- IB (βB):  folículos preantrales
- Indicador más sensible y precoz de falla ovárica que el E2. Ascende en forma paralela a P4

Declinación del n° folículos



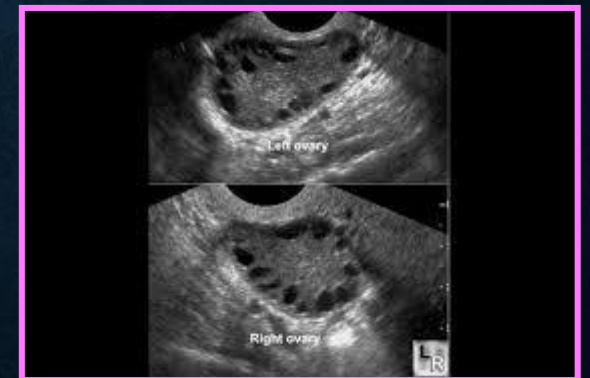
Inhibina B

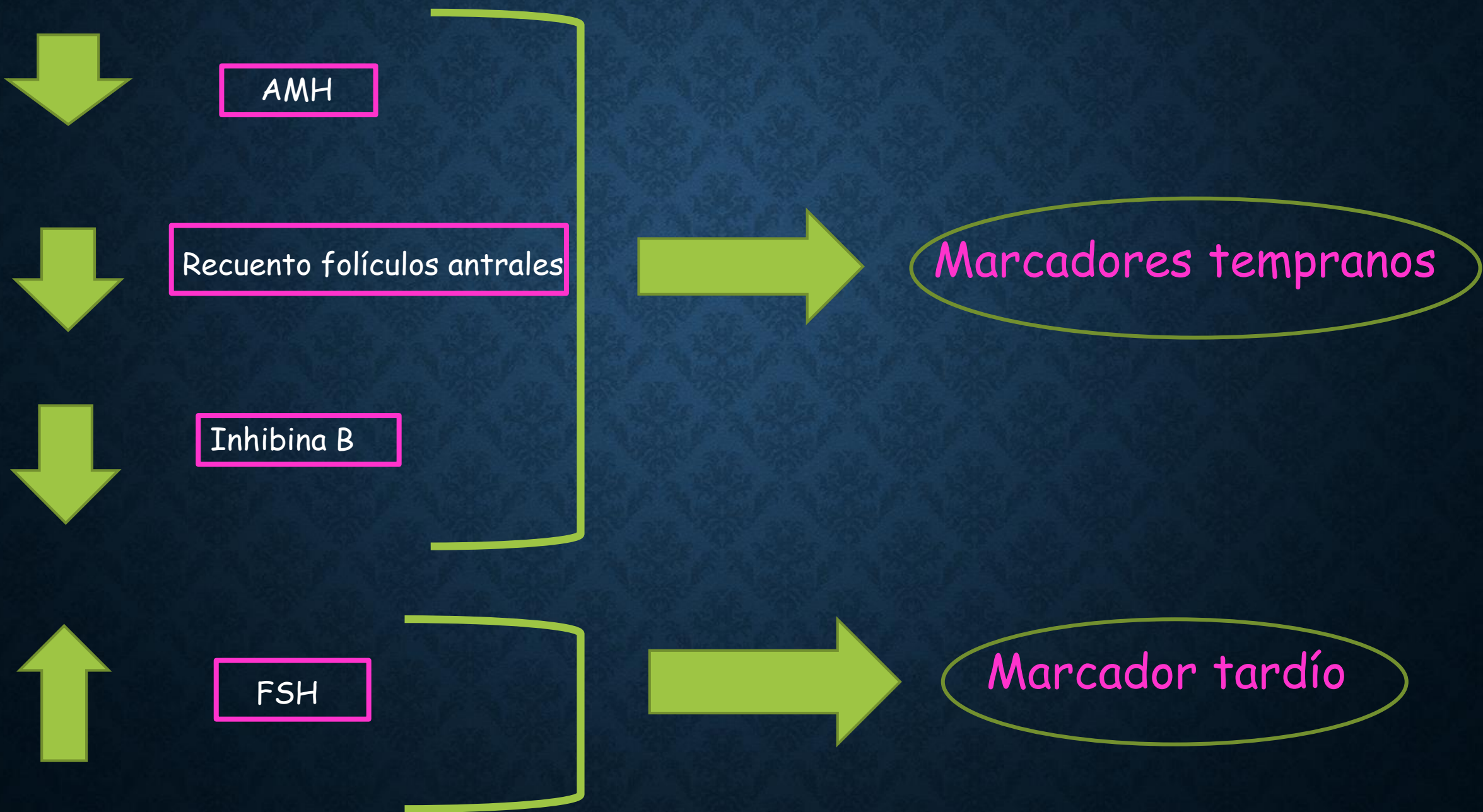


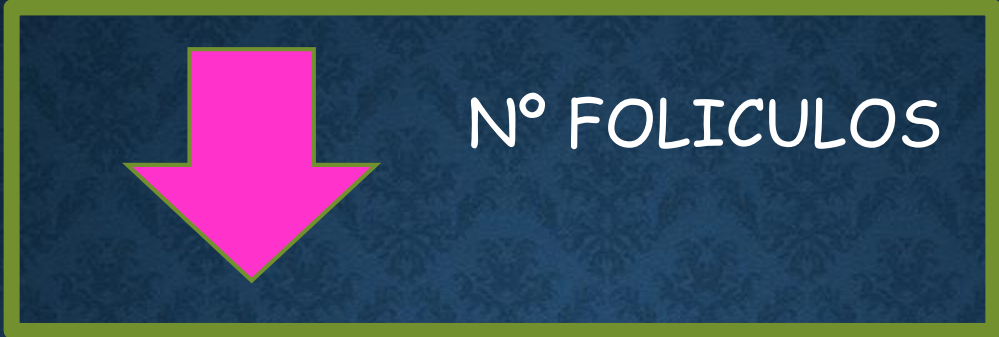
RECUESTO DE FOLÍCULOS ANTRALES (RFA)

- Fase folicular temprana
- Miden 2-10 mm (3-8 mm)
- Uso para evaluación de reserva ovárica
- Ayuda a planificar tratamientos de fertilidad y predecir resultados en estimulación ovárica
- Bajo recuento → 3-6 folículos
- Se asocia a pobre respuesta a estimulación ovárica controlada
- Variabilidad inter e intraobservador

ASRM Fertil Steril 2015, vol 103







Inhibina



FSH



Ovulación normal

FLI

Anovulación



E2



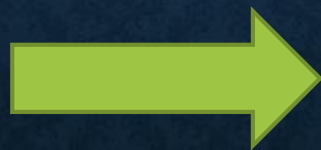
Feed back HH



FSH

E2

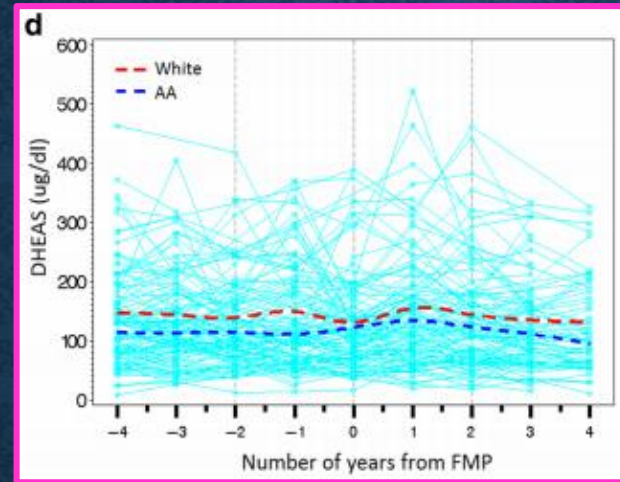
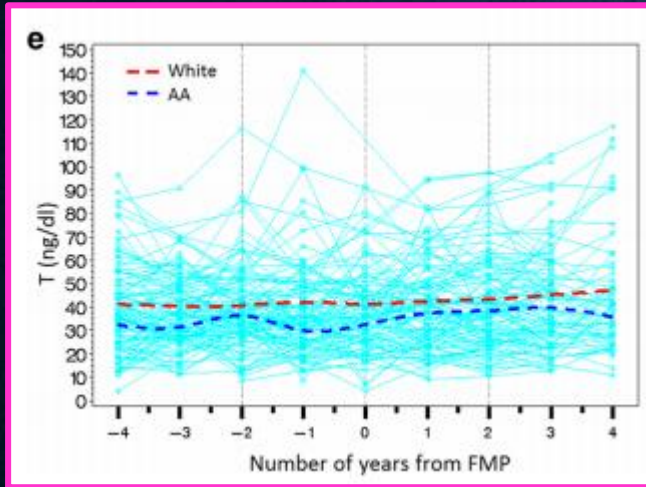
Actividad folicular detenida o ausente



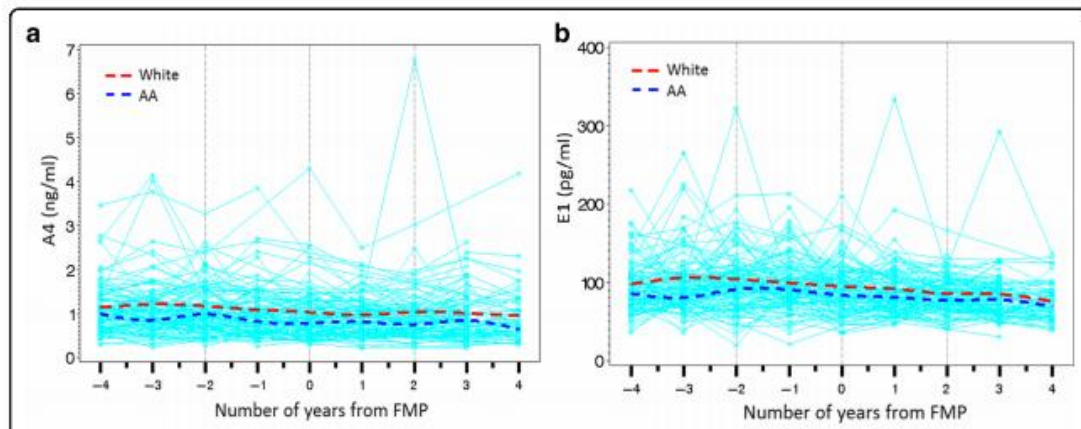
ULTIMA MENSTRUACIÓN

Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition.

Kim C¹, Harlow SD², Zheng H², McConnell DS², Randolph JF Jr³.



Estudio observacional
N=110. Study of Women's
Health Across the Nation (SWAN)



Evaluación 4 años antes y después de FMP
Disminución E2
Mínimos cambios DHEAS, A4, T, y E1
Pocas diferencias entre blancas y AA
Mínimas diferencias en BMI.

women with higher BMI have
more gradual declines in E2 than women with lower
BMI [3].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

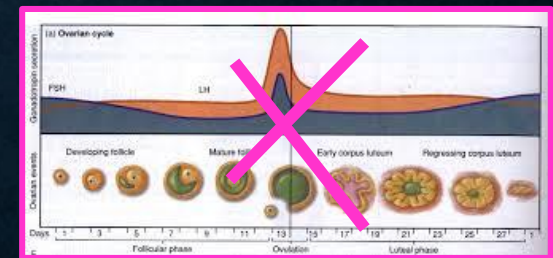
Trastornos
ciclo
menstrual

Síntomas
vasomotores

Síntomas
afectivos

Signos atrofía
urogenital

Síntomas
relacionados a
la esfera
sexual



TRANSICION A MENOPAUSIA

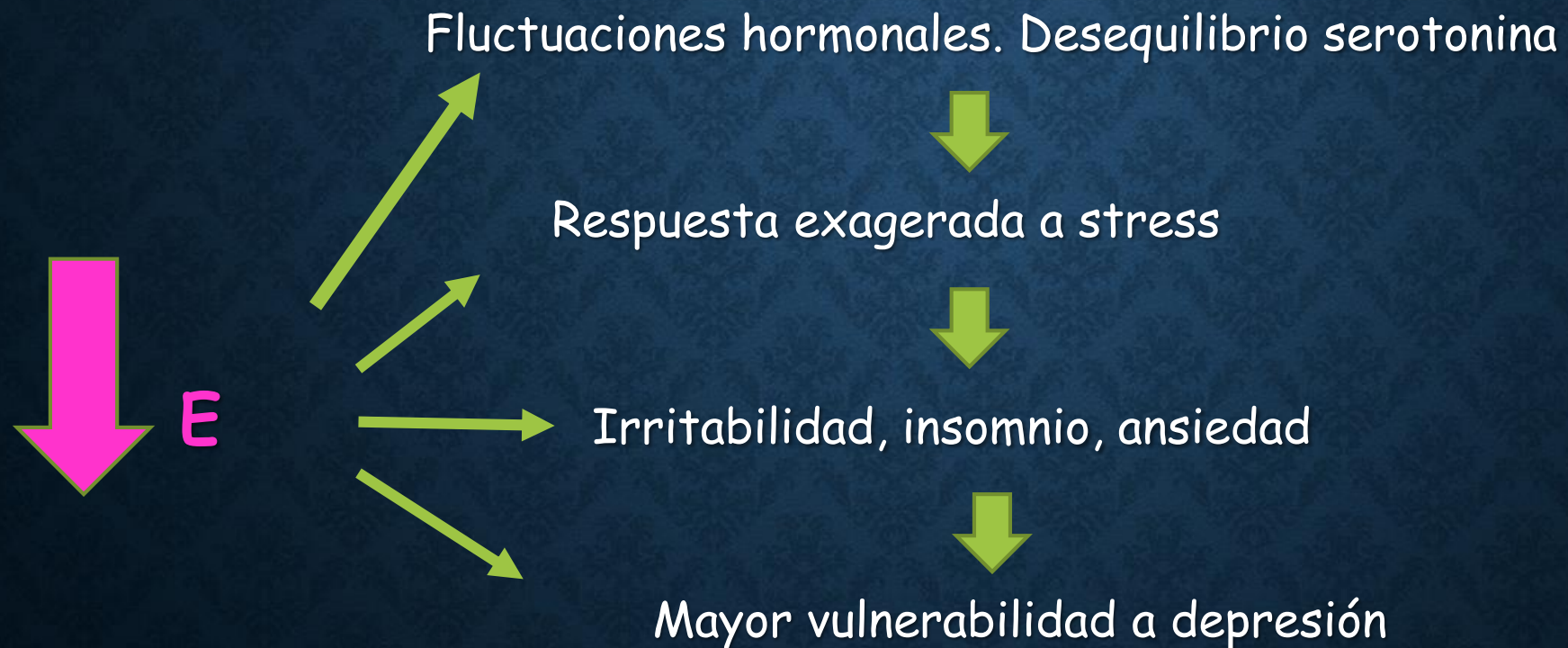
- Alteraciones ciclo menstrual: polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea, hipermenorrea, menometrorragia. (descartar embarazo, miomas, pólipos hiperplasia, carcinoma endometrio, patología tiroidea)
- Sofocos: diagnóstico diferencial: fiebre, enfermedades sistémicas, feocromocitoma, carcinoma tiroides, renal, rubor neurológico, alcohol, drogas
- Alteraciones sueño, humor depresivo, insomnio, melancolía, nerviosismo, fatiga, cefalea, irritabilidad, impaciencia
- Fibromialgia
- Mastalgia
- Síntomas genitourinarios

SINTOMAS VASOMOTORES

- Sofoco: síntoma patognomónico. Coincide con descenso hormonal
- Trastorno neurovegetativo acompañado de sudor nocturno, palpitaciones, mareos
- Nº e intensidad variable. Mecanismo no dilucidado (NA, serotonina, endorfinas, dopamina)
- Factores Disparadores de sofocos
- Ambientales: temperatura alta, ambiente cerrado, humedad
- Hábitos: café, té, bebidas calientes, alcohol, cerveza, picantes
- Medicación: vasodilatadores
- Stress



SINTOMAS AFECTIVOS



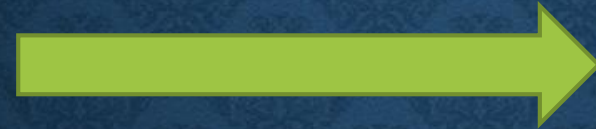
SINTOMAS UROGENITALES



↓ estrogénico



atrofia urogenital



alteración flora vaginal



PH alcalino



↓ glucógeno



↓ lactobacilos



↓ láctico



ES POSIBLE PREDECIR FUM??

- A la fecha ningún marcador hormonal, puede predecirla
- Su conocimiento serviría para uso adecuado de anticoncepción y para poder planificar embarazos

Factores asociados

Edad

Perfil hormonal: FSH, E2, AMH

Ritmo menstrual

Tabaco

Actividad física

BMI


Sofocos: presencia e intensidad

Nivel educativo



Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition

van Rooij JA¹, Tonkelaar Id, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER.

- 81 mujeres 25- 46 years citadas con intervalo de 4 años
- Ciclos regulares, FSH, E2, AMH, inhibina y conteo folículos antrales
- En 14, a los 4 años, los ciclos se hicieron irregulares
- Comparadas con mujeres con ciclos regulares, éstas eran mayores (44.7 a vs 39.8 p.<0001)
- Todos los parámetros, excepto E2, fueron asociados con la aparición de ciclos irregulares
- AMH, AFC y edad  mayor precisión predictiva
- CONCLUSIONES:
- AMH es predictor prometedor para aparición de transición menopáusica dentro de los 4 años.
- La asociación con Inhina B mejora la predicción

[Menopause](#). 2009 Jul-Aug;16(4):797-802. doi: 10.1097/gme.0b013e318193e95d.

A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause.

[Tehrani FR](#)¹, [Solaymani-Dodaran M](#), [Azizi F](#).

- AMH: buen predictor de estado menopáusico en etapa de transición
- Estudio a 147 mujeres de 40-50 años, en un intervalo de 3 años
- 60 de las 147 mujeres alcanzaron la menopausia en este tiempo
- Usando como corte HAM 0.39 ng/mL, 88% de probabilidad de predecir la menopausia dentro de los próximos 5 años

[Climacteric](#). 2015;18(6):777-89. doi: 10.3109/13697137.2015.1036853. Epub 2015 Sep 16.

The utility of measuring anti-Müllerian hormone in predicting menopause.

[Aydogan B](#)¹, [Mirkin S](#)².



Menopause. 2009 ; 16(6): 1218–1227. doi:10.1097/gme.0b013e3181a8f62b.

FACTORS THAT INFLUENCE ENTRY INTO STAGES OF THE MENOPAUSAL TRANSITION

Mary D. Sammel, ScD¹, Ellen W. Freeman, PhD^{2,3}, Ziyue Liu, MS¹, Hui Lin, MS⁴, and Wensheng Guo, PhD¹



Variables asociadas con riesgo de avanzar hacia la menopausia

- Edad
- BMI
- Raza
- FSH- E2
- Inhibina B
- Tabaco
- Reserva ovárica
- Alcohol

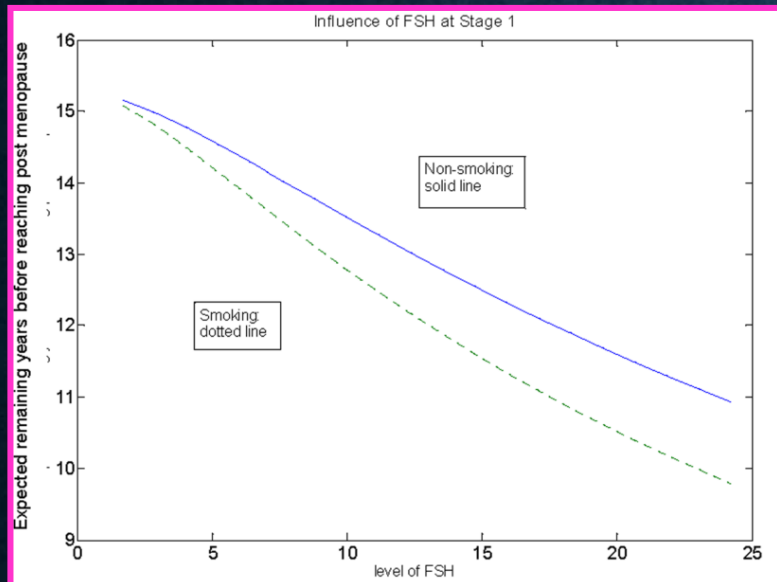


- La probabilidad de entrar a transición y pasar al subsecuente estadio aumenta por cada unidad de aumento **FSH** ($P < 0.001$), y por cada unidad de descenso **IB** ($P < 0.001$) en un modelo multivariable de ajuste
- Mayor posibilidad en afroamericanas
- El cambio más importante observado en los niveles de **FSH** fue al comparar mujeres en transición tardía (estadio 4), (24.78 mUI/mL) con la transición temprana (estadio 3), (10.38 mUI/mL)
- Los niveles de **E2** promedio no cambiaron dramáticamente entre estadios
- Niveles **más altos de E2** aumentaron significativamente la posibilidad de entrar en transición ($P = 0.013$)
- **Edad y raza** predijeron ingreso a la transición en algunos estadios
- **Alcohol, BMI y edad de la menarca** no predijeron entrada a cualquier estadio de la transición después de ajustar otras variables de estudio
- La probabilidad de alcanzar la PM está asociada a menores niveles de E2
- **Fumadoras** activas aumentan probabilidad de pasar a siguiente estadio en un 30%

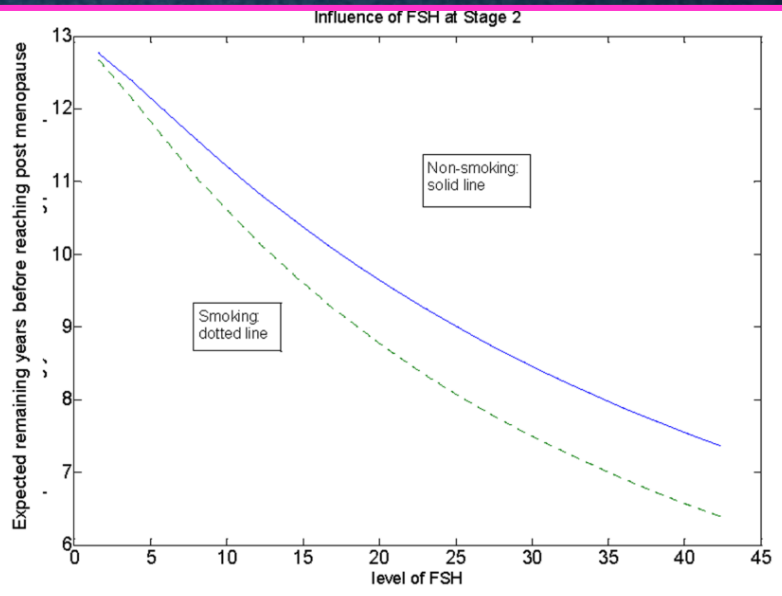
TABAQUISMO

- Para mujeres en estadio premenopáusico
 - No fumadoras: si FSH 10 mIU/mL, alcanzarían menopausia en 14 años
 - Fumadoras: 13 años
- No fumadoras si FSH 30 mIU/mL en transición -3, -2, -1, entrarían en menopausia en 9 años, 6 años, o 2 $\frac{1}{2}$ años, respectivamente
- Fumadoras en 8 años, 5 años y 2 años

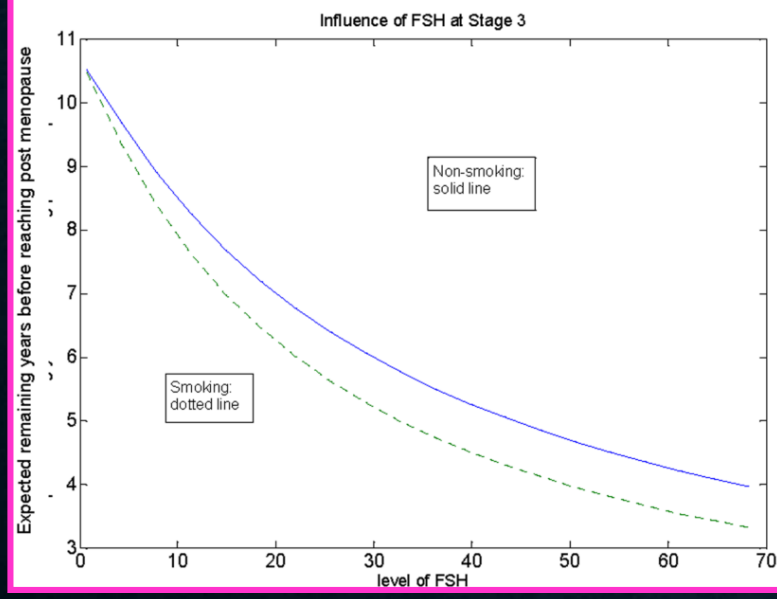




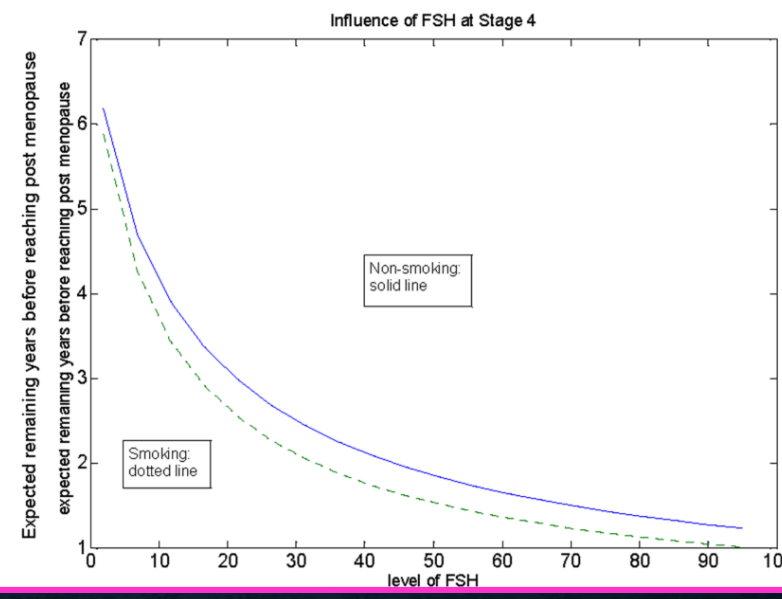
A



B



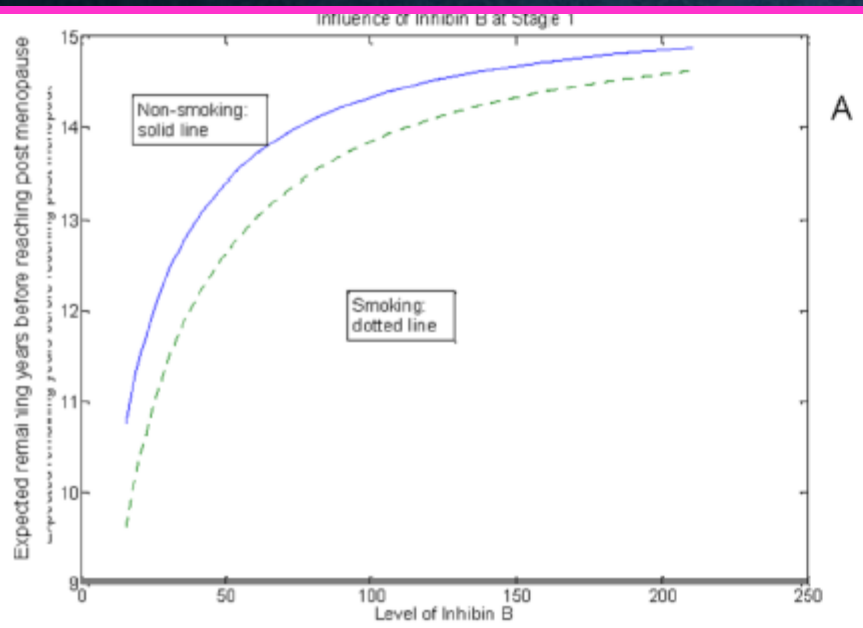
C



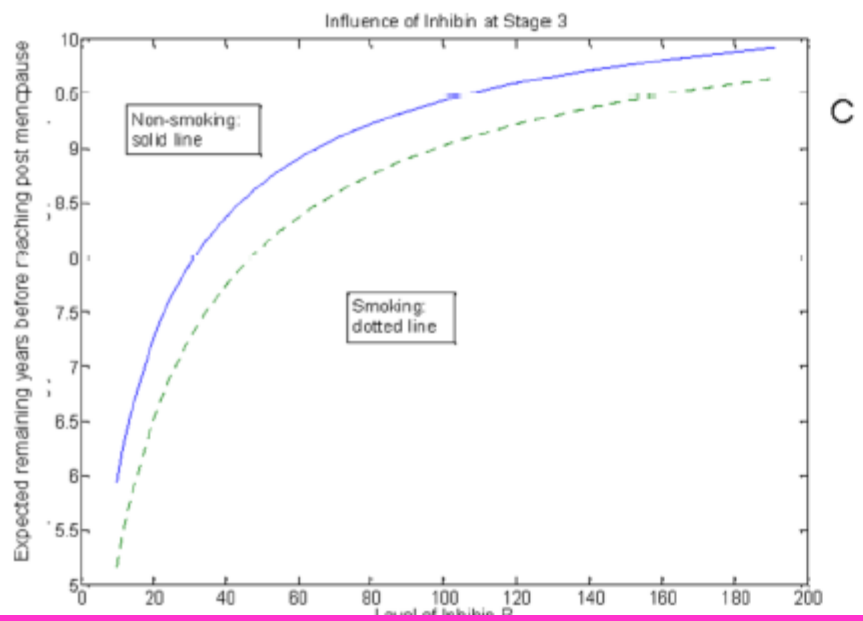
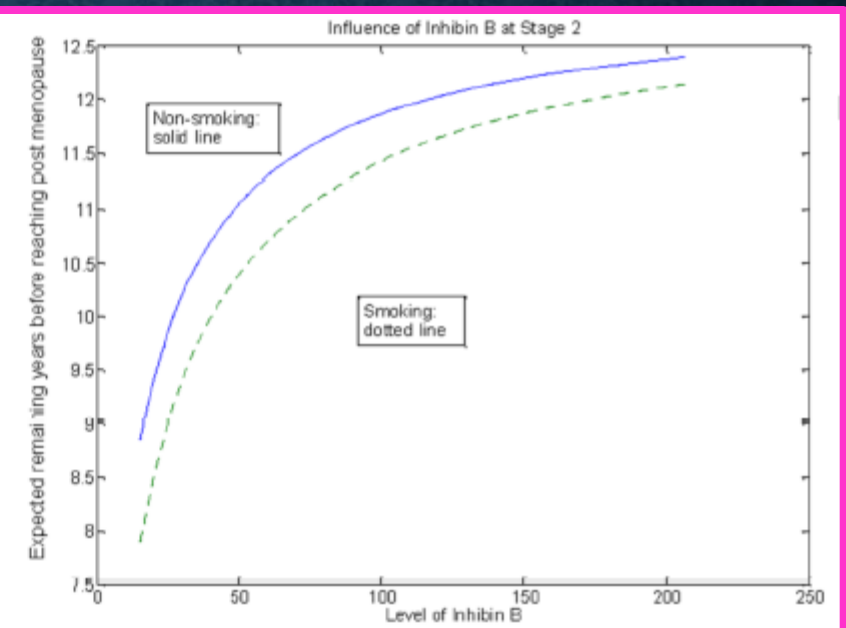
D

Tabaco, FSH y años restantes esperados antes de alcanzar la menopausia

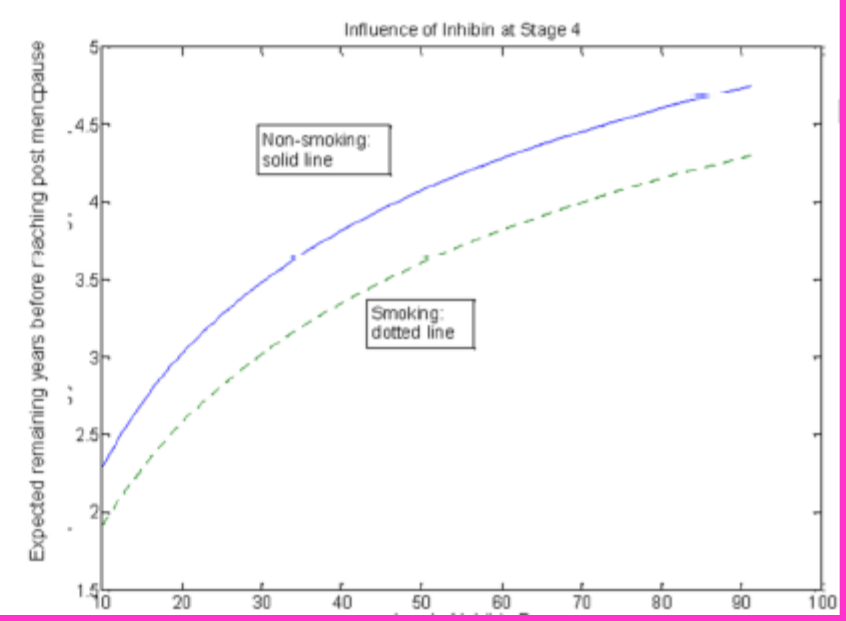
Tabaco, IB y años restantes esperados antes de alcanzar la menopausia



A



C





NIH Public Access

Author Manuscript

Menopause. Author manuscript; available in PMC 2011 July 1.

Published in final edited form as:

Menopause. 2010 July ; 17(4): 718-726. doi:10.1097/gme.0b013e3181cec85d.

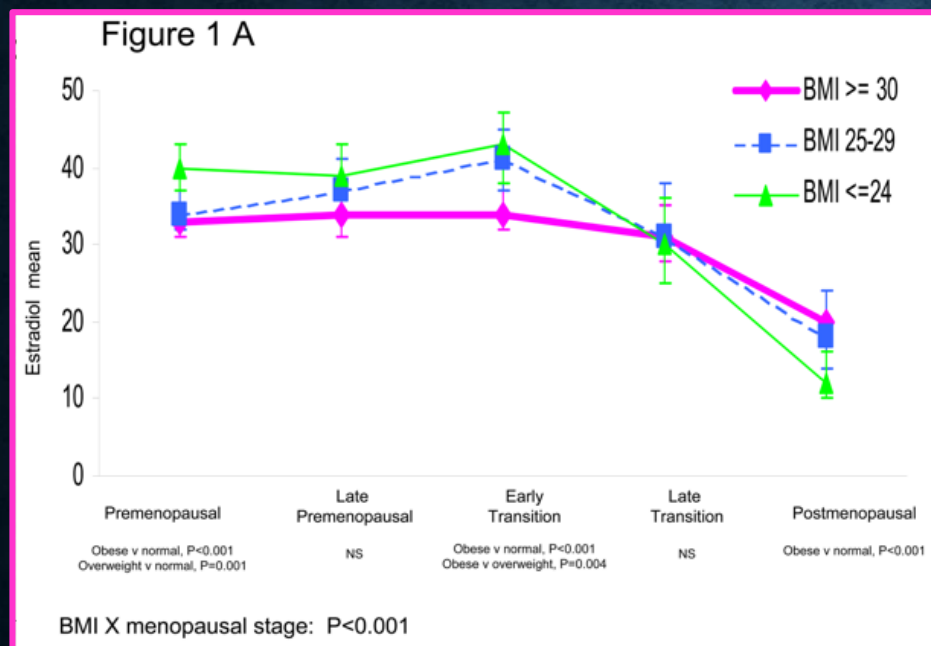
Obesity and Reproductive Hormone Levels in the Transition to Menopause

Ellen W Freeman, PhD^{1,2}, Mary D Sammel, ScD³, Hui Lin, MS⁴, and Clarisa R Gracia, MD¹



Estradiol y BMI

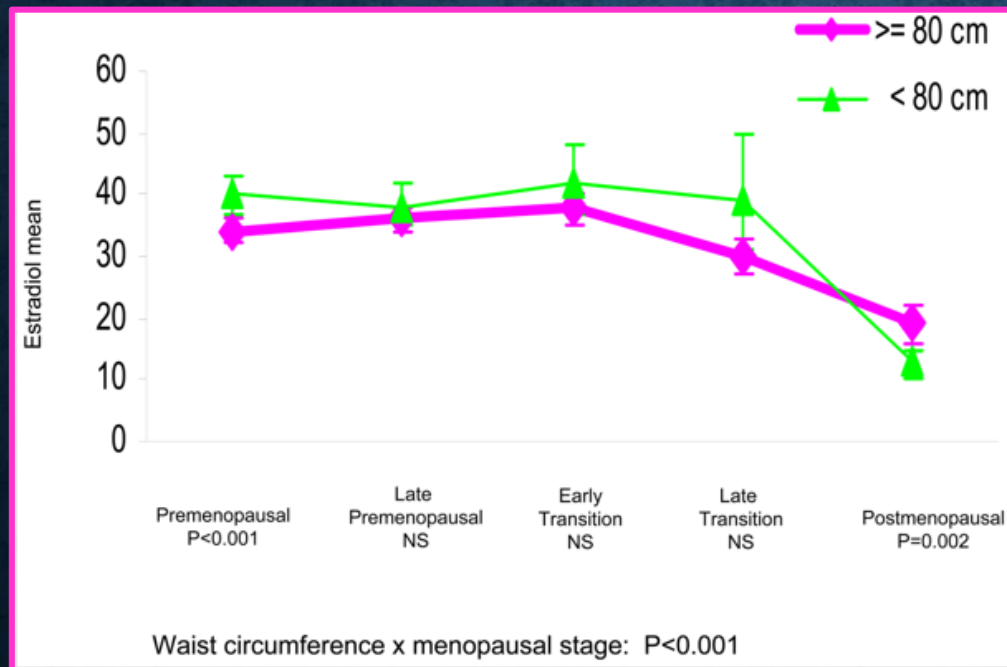
N = 436
Premenopausia 35- 47 a
12 años



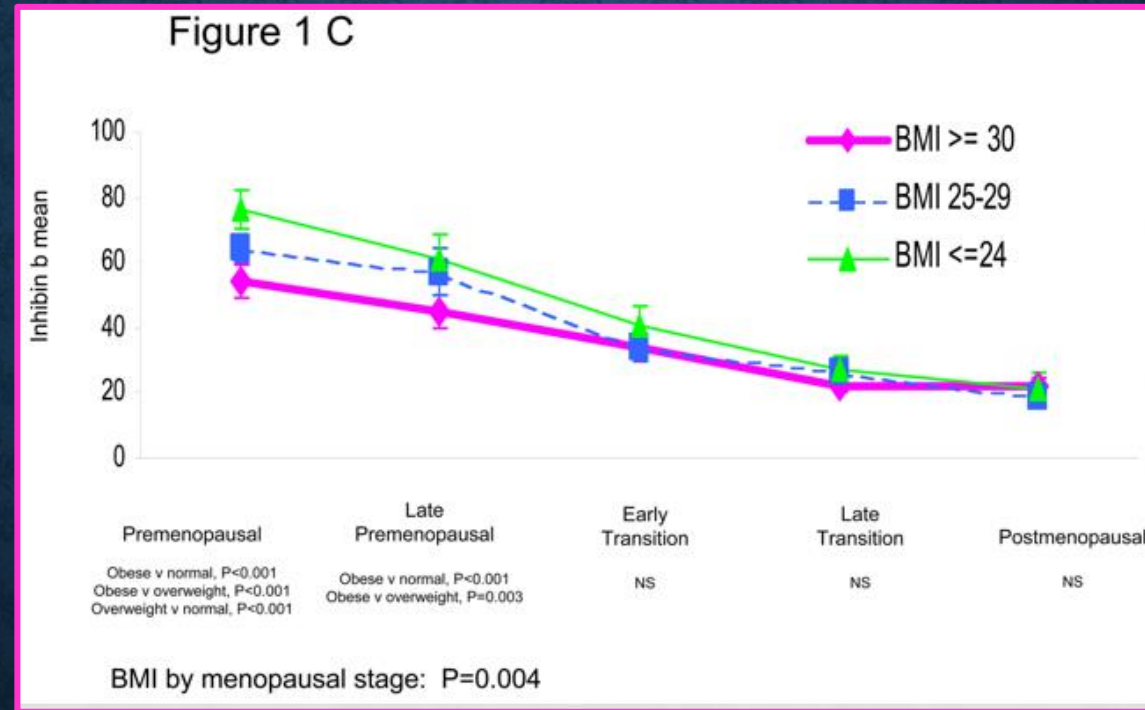
Premenopausia con sobrepeso u obesidad:
Niveles de E2 son menores que en no obesas
Obesas: 32.8 pg/ ml (95% IC 30.6-35.2)
No obesas: 39.8 pg/ml(95% IC37- 42.8). P<0.001

Postmenopausia
Obesas: 20.6 pg/ml. (95% IC 17.2-24.7)
No obesas: 12.2 pg/ml. (95 % IC 10.1-14.8)

ESTRADIOL Y ICC



INHIBINA B Y BMI



Niveles de **inhibina B** son significativamente menores en obesas premenopáusicas

CONCLUSIONES

- En paciente obesas la secreción de FSH y la función hipotalámica está alterada en relación a pacientes con peso normal
- La obesidad modifica el perfil hormonal independientemente de otros factores (tabaquismo, edad, raza). Mecanismo no es claro



Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study.

Santoro N¹, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, Finkelstein JS, Greendale GA, Kelsey J, Korenman S, Luborsky JL, Matthews K, Midgley R, Powell L, Sabatine J, Schocken M, Sowers MF, Weiss G.

- Estudio cohorte prospectivo 1995. EEUU. 16.000 pacientes
- 42-52 años
- Multiétnico (afroamericanas, caucásicos no hispanas, chinas, japonesas)
- Subestudios: evaluación densidad ósea, trastornos psiquiátricos, marcadores de sueño y cardiovasculares (grosor de carótida) en relación a menopausia
- Efecto de BMI sobre características clínicas de los ciclos
- En todas las etnias: **BMI mayor de 25 kg/m² está relacionado con ciclos más prolongados, FF más larga y FL más corta**
- **Menor excreción de gonadotropinas**
- **Menor excreción de P4**

Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates.

Frey BN¹, Lord C, Soares CN.

- Riesgo mayor de desarrollar depresión que hombres. Relacionado con eventos del ciclo reproductivo
- Transición: riesgo mayor de recurrencia
- Factores biológicos y ambientales son predictores independientes: sofocos, disturbios sueño, historia síndrome premenstrual, etnicidad, historia situaciones stresantes, depresión anterior, BMI, status socioeconómico, uso hormonas y antidepresivos
- Evidencia: E y P modulan neurotransmisión serotonina y noradrenalina, la cual estaría relacionada con aparición síntomas depresivos durante períodos de fluctuaciones hormonales
- Uso de E2 transdérmico y antidepresivos serotoninérgicos y noradrenalérgicos: eficaces en sintomáticas
- Identificar mujeres en mayor riesgo para plantear estrategias preventivas



Menopause. 2010 Jul;17(4):823-7. doi: 10.1097/gme.0b013e3181db9f8b.

Associations of depression with the transition to menopause.

Freeman EW¹.

Freeman Women's Midlife Health (2015) 1:2
DOI 10.1186/s40695-015-0002-y

 Women's Midlife Health

REVIEW

Open Access

Depression in the menopause transition:
risks in the changing hormone milieu as
observed in the general population



Ellen W. Freeman

- Review de estudios epidemiológicos sobre humor depresivo
- La probabilidad es 30 %-60 % comparado con premenopausia
- Si hay historia de depresión, la probabilidad de repetir es 5 veces mayor
- Cambios en entorno endócrino se asocian significativamente con síntomas depresivos
- Otros factores riesgo: alteraciones en el sueño, sofocos, stress, situación laboral, edad y raza
- Conclusión: transición menopáusica ventana de vulnerabilidad para algunas mujeres y está condicionada por cambios en entorno hormonal del envejecimiento ovárico



[Clin Endocrinol \(Oxf\)](#). 2003 Mar;58(3):340-7.

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

Sowers M¹, Luborsky J, Perdue C, Araujo KL, Goldman MB, Harlow SD; SWAN.

- En mujeres mediana edad hubo prevalencia 9.6% de TSH por fuera rango eutiroideo
(0.5-5.0 mIU/ml)
- En las que la TSH estaba fuera del rango, hubo mayor probabilidad de períodos menstruales más cortos o más largos, pero no se asoció con indicadores transición
- FSH, SHBG, DHEAS, testosterona y E2 no se asociaron con concentración TSH



EJE HIPOTALAMOHIPOFISIS ADRENAL

Pérdida de sensibilidad del hipotálamo e hipófisis al feedback negativo del corticoide



Mayor exposición de adrenal a la ACTH



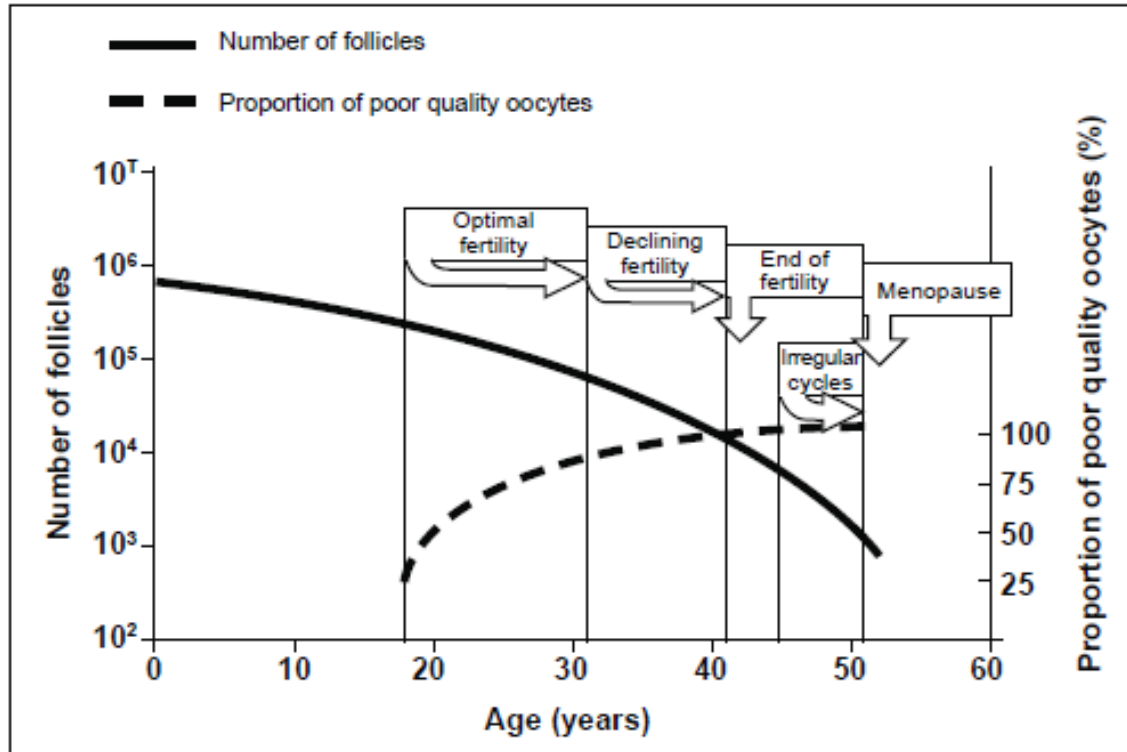
Cortisol aumenta 25- 80%, sin cambios en CBG



Desórdenes del sueño, alteración de la memoria



FERTILIDAD



Graph was drawn after Hansen et al. and de Bruin et al.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465–93.12 Copyright 2009, The Endocrine Society. Reproduced with permission.

Reserva ovárica

- Potencial reproductivo en función al número y calidad folículos remanentes en ovario
- Pool de folículos primordiales detenidos en profase I , en reposo hasta la maduración folicular
- Determinada desde vida intrauterina

Pareja infértil

Menor respuesta a estimulación ovárica

Menor nº ovocitos

Menor tasa embarazos

Menor tasa implantación

Mayor tasa de abortos

Mayor tasa pérdidas gestacionales tempranas

Mayor riesgo aneuploidías

RIESGO DE EMBARAZO



Edad	Porcentaje
> 40 años	50 %
40-44	10 %
45-49	2-3 %
50	2 %

A pesar de:

Menor frecuencia coital
Compañero sexual mayor edad
Menor calidad ovocitaria
Cromosomopatías



Anticoncepción

PARA QUÉ SIRVE CONOCER LOS CAMBIOS EN LA TRANSICIÓN MENOPAUSICA

- Control sintomatología
- Asesorar sobre disminución en potencial reproductivo
- Prevenir las comorbilidades
- Mejorar la calidad de vida



Menopausia

Ganancia peso corporal
Aumento grasa corporal
Lipólisis

Hiperinsulinemia- IR

Disfunción
endotelial

Perfil lipídico
adverso

HTA

Cambios
protrombóticos

Aterogénesis

↓ ON
↓ Prostaciclina
↑ Act inflam
↑ Agregación plaq

RIESGO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

PREVENCIÓN

