

Clinica e diagnostica della menopausa

Agostino Paoletta¹ & Simona Ambroggio²

¹Endocrinologia ULSS 6 Euganea, Cittadella (PD)

²Ginecologia Endocrinologica, Torino

Definizioni

La menopausa può essere comunemente definita come la cessazione definitiva del periodo mestruale dopo almeno 1 anno di amenorrea, avendone escluso qualsiasi altra causa fisiologica o patologica.

La menopausa segna la fine della vita riproduttiva naturale femminile. Avviene in media a 50-51 anni. Si definisce **precoce** quando insorge prima dei 40 anni; può invece essere definita **iatrogena** quando insorge in seguito a chemioterapie anti-blastiche, radioterapia o asportazione chirurgica degli annessi (1).

- Menopausa: cessazione del ciclo mestruale da almeno 12 mesi consecutivi, indipendentemente da altre cause patologiche.
- Peri-menopausa: periodo intorno alla menopausa, da 2-10 anni prima fino a 12 mesi dopo la cessazione del ciclo.
- Transizione menopausale: caratterizzata da modificazioni del ciclo (lunghezza) e dell'assetto endocrino (aumento dei livelli di FSH); termina con la cessazione delle mestruazioni.
- Post-menopausa: periodo che inizia dalla fine delle mestruazioni.

Fisiopatologia

La transizione menopausale è un momento di forte instabilità ormonale. Durante la peri-menopausa gli intervalli tra una mestruazione e l'altra si riducono in maniera significativa, per la minore durata della fase follicolare. In risposta al calo degli estrogeni ovarici, la produzione di **gonadotropine** aumenta, a causa del ridotto feed-back (/index.php/inquadramento-generale-diagnostico-terapeutico/fisiologia/asse-gnrh-gonadotropine-gonadi) inibitorio a livello ipotalamo-ipofisario. Inizialmente, l'aumento riguarda prevalentemente l'FSH, i cui livelli circolanti si innalzano più precocemente rispetto a quelli dell'LH. Ciò è dovuto alla riduzione della produzione di inibina, causata a sua volta dal ridotto numero di follicoli ovarici. L'aumento isolato della produzione di FSH causa, di frequente, nella fase iniziale della transizione menopausale un accorciamento dei cicli ovulatori, con un aumento della produzione di estradiolo e di metaboliti estrogenici. Con il progressivo calo della riserva follicolare, i cicli divengono progressivamente più irregolari e più frequentemente anovulatori, fino alla comparsa di periodi più o meno prolungati di amenorrea, caratterizzati da elevati livelli circolanti di gonadotropine, intervallati da occasionali rialzi dei livelli di estradiolo e ancor meno frequenti picchi di produzione di progesterone (in occasione di eventi ovulatori). Con l'esordio dell'amenorrea in menopausa i livelli di gonadotropine saranno perciò elevati (FSH > 40-60 mUI/mL, LH > 30-50 mUI/mL) (2).

La mancanza del tono estrogenico causa un'alterazione del **tono dopaminergico** a livello ipotalamico. La dopamina svolge importanti effetti di modulazione a livello centrale su varie strutture, in particolare proprio a livello ipotalamico: esercita un tono inibitorio sul rilascio del GnRH e questo tono viene meno con la menopausa spontanea o l'ovariectomia e si ripristina in modo adeguato con la terapia ormonale sostitutiva. L'insorgenza della menopausa determina anche una riduzione del **tono serotoninergico**, con conseguente decadimento dei controlli centrali svolti da questo neurotrasmettitore.

I cambiamenti endocrini, che sono alla base della transizione, sono prevalentemente conseguenza di una marcata diminuzione del numero dei follicoli ovarici (3-5). I più significativi cambiamenti includono una riduzione nei primi giorni del ciclo di inibina B e dei livelli di **ormone anti-mulleriano** (AMH). L'AMH è una proteina dimerica prodotta dalla granulosa dei follicoli pre-antrali e dai piccoli (2-4 mm) follicoli antrali in crescita e rappresenta la quantità del pool follicolare, essendo prodotto per il 60% della sua quota circolante da follicoli di 5-8 mm, per il 20-25% da follicoli di 2-5 mm, e solo per il 15-20% da follicoli > 8 mm, pertanto le sue concentrazioni sieriche si riducono con l'aumento dell'età. L'AMH presenta variabilità individuale dovuta all'eventuale utilizzo di contraccettivi orali, all'etnia, al fumo, al BMI (6). L'AMH è sostanzialmente stabile nell'arco del ciclo mestruale, anche se raggiunge valori più bassi in fase post-ovulatoria; tuttavia, in età avanzata la fluttuazione dei livelli di AMH durante le varie fasi del ciclo mestruale è molto bassa (7). L'AMH è stato introdotto nella pratica clinica come nuovo marcatore di riserva ovarica. È relativamente recente il suo uso come strumento di screening, ma presenta alcuni vantaggi nella diagnosi della menopausa. Innanzitutto, sembra che quest'ormone sia il primo marcatore a cambiare in seguito all'avanzare dell'età, seguito dall'FSH, mentre l'estradiolo declina tardivamente (8); inoltre, i livelli plasmatici di AMH correlano con la conta dei follicoli antrali (AFC) e la loro valutazione è interscambiabile; pertanto AMH pare essere in grado di identificare la diminuzione della funzione ovarica prima delle tecniche tradizionali.

Sintomi della menopausa

Irregolarità mestruali: sperimentate da circa il 90% delle donne prima della menopausa, durano dai 4 agli 8 anni.

Sintomi a breve termine: così definiti poiché tendono a comparire in prossimità della completa cessazione della produzione estrogenica ovarica. Comprendono i **sintomi vasomotori** (vampate di calore, sudorazioni notturne), tipici della carenza estrogenica, e i **disturbi del sonno** ad essi conseguenti. Si stima che fino all'85% delle donne soffrano di sintomi vasomotori, il 15% in modo severo. I fattori scatenanti possono essere: caldo, stress, cibi o bevande caldi e/o piccanti, alcool, caffeina.

Sintomi a medio termine: con il passare degli anni possono peggiorare, a differenza dei sintomi vasomotori, che possono ridursi sino a scomparire. Comprendono i **disturbi del trofismo uro-genitale** (irritazione vaginale, secchezza e dispareunia conseguenti all'atrofia della mucosa vaginale, prurito e irritazione vulvare; disturbi della minzione conseguenti all'atrofia della mucosa uretrale), che interferiscono con la funzione sessuale, al cui declino può inoltre contribuire in varia misura la riduzione della libido legata alla riduzione del testosterone.

Altri sintomi non esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica: cefalea, irritabilità, disturbi dell'umore (ansia e depressione), senso di affaticamento, ridotta capacità di concentrazione, diminuzione della memoria, insonnia, dolori articolari, tensione mammaria.

- Cambiamenti d'umore, irritabilità, senso di affaticamento e mancanza di concentrazione possono essere conseguenti alla deprivazione di sonno, dovuta alle vampate e alle fastidiose sudorazioni notturne.
- L'insonnia può dipendere anche da cause organiche, che interferiscono con una buona respirazione (fino all'apnea notturna), che vanno quindi indagate e trattate.

Sintomi della menopausa

Irregolarità mestruali

Sintomi a breve termine Sintomi vasomotori
Disturbi del sonno

Sintomi a medio termine Disturbi del trofismo uro-genitale

Cefalea

Irritabilità

Disturbi dell'umore (ansia e depressione)

Senso di affaticamento

Ridotta capacità di concentrazione

Altri sintomi

Disturbi relazionali (ansietà sociale)

Diminuzione della memoria

Insonnia

Dolori articolari

Tensione mammaria

Secchezza oculare

La maggior parte degli studi epidemiologici ha evidenziato che solamente i sintomi vasomotori e l'atrofia vaginale aumentano in modo significativo nella fase della transizione post-menopausale, suggerendo per gli altri sintomi l'importanza di variabili distinte dalla carenza estrogenica. È emerso da diversi studi epidemiologici come la varietà e la gravità dei sintomi siano influenzati sia da fattori psico-sociali che dallo stile di vita (9). La salute e la qualità di vita (QOL) della donna in menopausa e post-menopausa rappresentano quindi un tema molto importante, perché in questa fase della vita, oltre alle patologie legate all'incremento dell'età e agli effetti della deprivazione ormonale, s'inseriscono alcuni importanti fattori psico-sociali e relazionali. Inoltre, il prolungamento della vita media della donna ha largamente ampliato il periodo della menopausa nei Paesi industrializzati (l'OMS calcola che, nei prossimi 30 anni, il numero di donne in menopausa potrebbe più che raddoppiare). Tutto ciò comporterà una possibile maggiore incidenza di patologie direttamente o indirettamente correlate alla menopausa e quindi la necessità di prendere in considerazione la possibilità di una terapia ormonale sostitutiva.

Vampate di calore. Rappresentano sicuramente il disturbo più comune della peri- e post-menopausa: si riscontrano in circa il 70% delle donne in menopausa fisiologica e nella quasi totalità delle donne in menopausa chirurgica. Si è osservato che la presenza di vampate di calore si può manifestare anche dopo 10 anni dall'inizio della menopausa, in maniera frequente in circa il 3% delle donne. Per molte donne i sintomi vasomotori sono lievi, ma in una rilevante percentuale sono abbastanza gravi da interferire con la QOL (vampate moderato-severe anche dopo 15 anni in circa il 12% delle donne in menopausa). La comparsa delle vampate di calore può essere influenzata da fattori di rischio:

- fattori modificabili che aumentano il rischio: fumo di sigaretta, BMI > 30 kg/m² e mancanza di esercizio fisico, abuso di the/café;
- fattori non modificabili: anamnesi materna positiva, menopausa precoce, menopausa chirurgica, chemioterapia, radioterapia.

Circa il 65% delle donne in menopausa e con una storia di cancro della mammella presenta vampate di calore; inoltre, la terapia adiuvante con tamoxifene con o senza chemioterapia è quasi sempre associata a un peggioramento sostanziale dei sintomi correlati alla menopausa.

In menopausa è importante escludere altre cause che potrebbero provocare le vampate di calore: ipertiroidismo (</index.php/gonade-femminile/menopausa/clinica-e-diagnostica/42-contenuti/tiroide/161-tireotossicosi>), feocromocitoma (</index.php/midollare-surrenalica/feocromocitoma-e-paragangliomi>), carcinoide (</index.php/tumori-neuroendocrini/carcinoidi>), diabete (</index.php/gonade-femminile/menopausa/clinica-e-diagnostica/57-contenuti/diabete/739-diabete-mellito-tipo-2>), epilessia, insulinomi (</index.php/tumori-neuroendocrini/gep-net/net-pancreatici-funzionanti/insulinomi>), infezioni, leucemie, disordini autoimmuni, tumori del pancreas, attacchi di panico e farmaci come anti-estrogeni (</index.php/per-le-patologie-oncologiche/inibitori-aromatasi>) o modulatori selettivi dei recettori estrogenici (</index.php/per-le-patologie-ossee/serm>).

Depressione. Le donne maggiormente a rischio sono quelle nelle quali la sintomatologia depressiva si manifesta già durante la transizione menopausale o quelle che presentano una storia clinica già nota di depressione. A maggior rischio sono anche le donne con storia di menopausa chirurgica o con alterazioni del tono dell'umore in occasione delle fisiologiche fluttuazioni dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale (sindrome premestruale (</index.php/gonade-femminile/sindrome-premestruale/sindrome-premestruale>)) e nel post-partum, quelle con patologia tiroidea o con fattori socio-ambientali sfavorevoli.

Sessualità. La transizione menopausale può associarsi a modificazioni della sfera sessuale, in particolare a un calo della libido, che rappresenta la causa principale di disfunzione sessuale della donna in epoca post-menopausale. L'atrofia della mucosa vaginale è frequentemente causa di dispareunia. Per quanto riguarda la sessualità, nella paziente in post-menopausa l'intervento nei confronti del sintomo dispareunia deve essere effettuato quanto più possibile precocemente, per evitare l'innescarsi di un circolo vizioso, in cui la dispareunia potrebbe condurre ad una riduzione della soddisfazione, con conseguente ulteriore calo della libido.

Diagnosi

In post-menopausa, i livelli di FSH risultano notevolmente aumentati, i livelli di E2 sono bassi, mentre inibina B e AMH sono indosabili. La diagnosi di menopausa, per definizione, può essere posta quindi solo a posteriori e si basa sulla valutazione clinica, l'età e la sintomatologia della donna (10,11).

Bibliografia

1. Santoro N, Brown JR, Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1495-501. (<http://jcem.endojournals.org/content/81/4/1495.abstract>)
2. Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009, 23: 7-23 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693408001399>).
3. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004, 292: 2991-6 (<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200055>).
4. Lanzoni C, Ricchieri F, Santagni S, et al. Modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio in premenopausa. *Riv It Ost Gin* 2008, 19: 835-9 (<http://www.rostigin.com/SchedaArticolo.aspx?ID=226>).
5. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Human Reprod Update* 2007, 13: 559-65 (<http://humupd.oxfordjournals.org/content/13/6/559.abstract>).
6. Petersen KB. Individual fertility assessment and counseling in women of reproductive age. *Dan Med J* 2016, 63: B5292 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dan+Med+J+2016%2C+63%3A+B5292>).
7. Kruszynska A, Slowinska-Szrednicka J. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny* 2017, 16: 47-50 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509971/>).
8. Su HI, Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol* 2009, 61: 483-9 (<https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-ginecologica/articolo.php?cod=R09Y2009N06A0483>).
9. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002, 100: 1209-18. (http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2002/12000/Menopausal_Symptoms_in_Older_Women_and_the_Effects.11.aspx)
10. Di Sabatino A, Musacchio MC, Orvieto R, et al. L'esaurimento della funzione ovarica: quando e come indagarla. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* 2011, 5: 1-7 (<http://bollettinoginendo.it/2011/01/lesaurimento-della-funzione-ovarica-quando-e-come-indagarla-2/>).
11. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, et al. Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1711-21 (<http://jcem.endojournals.org/content/93/5/1711.abstract>).

Dettagli

 Ultima modifica: 25 Febbraio 2018