



Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία
Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης



European Menopause
and Andropause Society

7^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
*Κλιμακτηρίου &
Εμμηνόπαυσης*

16-17 *Μαρτίου*
2018

*Στοά του βιβλίου
Αθήνα*

EMAS SCHOOL 2018

Managing ovarian aging in
the context of chronic disease

Τελικό Πρόγραμμα

Περιεχόμενα

Χαιρετισμός	3
Οργανωτική Επιτροπή	4
Διοικητικό Συμβούλιο	5
Επιστημονικό Πρόγραμμα	7
Ευρετήριο Συντονιστών - Ομιλητών	12
Παρουσιάσεις - Περιστατικά ομιλιών	15
EMAS SCHOOL 2018	
Managing ovarian aging in the context of chronic disease	49
Γενικές Πληροφορίες	77

Χαιρετισμός

Αγαπητοί φίλοι και συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά σας προσκαλούμε να παρακολουθήσετε τις εργασίες του 7^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, το οποίο πραγματοποιείται στην Αθήνα, **16-17 Μαρτίου 2018**.

Η ιατρική του σήμερα είναι η ιατρική της εξειδίκευσης και της εξατομίκευσης. Κάθε άνθρωπος είναι ιδιαίτερος και διαφορετικός όσον αφορά το πρόβλημα για το οποίο απευθύνεται στο γιατρό, τα συμπτώματά του και τις προσδοκίες του για την αντιμετώπιση των θεμάτων υγείας του. Επιπλέον, στο πλαίσιο του «ωφελείν ή μη βλάπτειν» απαιτείται μια ολιστική αντιμετώπιση του ασθενούς, πέρα από το προεξάρχον σύμπτωμα, με σκοπό να εξασφαλίσουμε αποτελεσματική θεραπεία χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διαπνεόμενοι από αυτή τη φιλοσοφία, είμαστε ιδιαίτερα περήφανοι διότι το φετινό συνέδριο συνδιοργανώνεται με το «Σχολείο Εμμηνόπαυσης» της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εμμηνόπαυσης και Ανδρόπαυσης (European Menopause and Andropause Society, "EMAS"). Στο πλαίσιο της συνεχούς εκπαίδευσης και επιμόρφωσης, η EMAS οργανώνει επίσης, πλην των επίσημων συνεδρίων της, κλινικά σεμινάρια με παρουσίαση περιπτώσεων πάνω σε εξειδικευμένα και συχνά περιπεπλεγμένα θέματα που άπτονται της εμμηνόπαυσης, της ορμονικής θεραπείας και γενικότερα της διασφάλισης της υγείας μετά την μέση ηλικία. Οι συνέδριοι έχουν την δυνατότητα αλληλεπίδρασης κατά την διάρκεια των εισηγήσεων, με αποτέλεσμα την ανταλλαγή γνώσεων και εμπειριών μεταξύ των ομιλητών και των συνέδρων.

Ελπίζουμε να σας καλωσορίσουμε στο Συνέδριό μας!

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη



Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης
Επιστημονική Διευθύντρια, European Menopause and Andropause Society (EMAS)



Οργανωτική Επιτροπή

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Γεώργιος Χριστοδουλάκος

Σοφία Καλανταρίδου

Κωνσταντίνος Πανουλής

Αρετή Αυγουλέα

Δημήτριος Γουλής

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Γεώργιος Αντωνάκης

Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Επίτιμος Πρόεδρος

Γεώργιος Χριστοδουλάκος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Αντιπρόεδρος

Σοφία Καλανταρίδου

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

Γενικός Γραμματέας

Κωνσταντίνος Πανουλής

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Ταμίας

Αρετή Αυγουλέα

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Ε.Κ.Π.Α.,

Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.

Μέλη

Δημήτριος Γουλής

Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Ενδοκρινολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Νικόλαος Τουμαλάτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

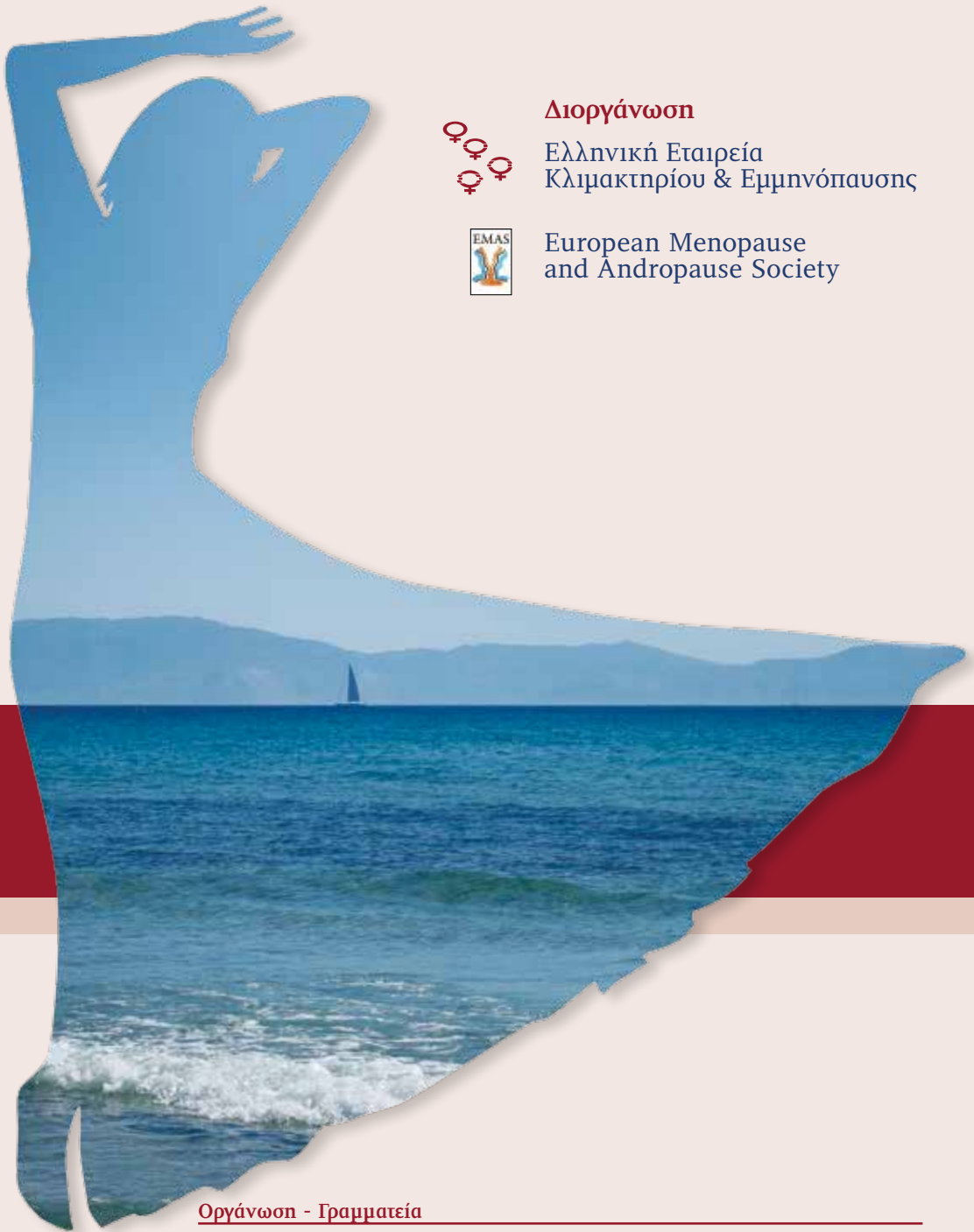
Αναπληρωματικά Μέλη

Γεώργιος Αντωνάκης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Κωνσταντίνος Σαμαράς

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος



Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία
Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης



European Menopause
and Andropause Society

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457

E-mail: vfeleku@free-spirit.gr, Web site: www.free-spirit.gr

Επιστημονικό Πρόγραμμα



Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 16 Μαρτίου 2018

14:00 - 14:30 Προσέλευση - Εγγραφές

14:30 - 16:30 **Στρογγυλό τραπέζι**

Μετάβαση στην εμμηνόπαυση σε γυναίκες με χρόνια κεφαλαλγία και αυτοάνοσα νοσήματα

Συντονιστές: *Γ. Χριστοδουλάκος, Κ. Πανουλής*

- Κεφαλαλγία, ημικρανία και μετάβαση στην εμμηνόπαυση
Γ. Διακάκης, Ε. Καραρίζου
- Εμμηνόπαυση και αυτοάνοσα νοσήματα
Ν. Γεωργόπουλος
- Εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνια κεφαλαλγία
Μ. Αποστολάκης, Α. Αρμένη

Συζήτηση

16:30 - 17:15

Διάλεξη

Συντονιστές: *Ε. Δεληγιώργλου, Δ. Γουλής*

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και εμμηνόπαυση.
Υπάρχει συσχέτιση;
Σ. Καλανταρίδου

17:15 - 17:45

Δορυφορική Διάλεξη

17:45 - 18:15

Διάλειμμα

18:15 - 18:45

Διάλεξη

Οστεοπόρωση

Συντονιστές: *Γ. Κρεατσάς, Α. Αυγουλέα*

Νέες θεραπείες μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης
Α. Αγγελούση, Ε. Κασσή

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 16 Μαρτίου 2018

18:45 - 21:30

Στρογγυλό τραπέζι

Μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση στην κλινική πράξη

Συντονιστές: *Γ. Λυρίτης, Α. Αγγελούση*

- Ασβέστιο και βιταμίνη D3: Σε ποια γυναίκα, σε ποια δόση και ποιο σκεύασμα;
Α. Αυγουλέα
- Παρακολούθηση της γυναίκας υπό αντιοστεοκλαστική θεραπεία: Συνέχιση, αλλαγή ή διακοπή αγωγής;
Σ. Πάσχου
- Κλινική αντιπαράθεση: Αντιοστεοκλαστική θεραπεία κατά την περιεμμηνόπαυση:
 - ΥΠΕΡ *Δ. Μπέγκας*
 - ΚΑΤΑ *Μ. Πέππα*

Συζήτηση



Scientific Programme

Saturday 17 March 2018

EMAS MENOPAUSE SCHOOL: MANAGING OVARIAN AGING IN THE CONTEXT OF CHRONIC DISEASE

- 08:30 - 11:00 Chairs: *S. Kehoe, J. Stevenson, I. Lambrinouadaki*
- Customizing menopausal hormone therapy in the context of bone disease
D. Goulis, GRE
 - Customizing menopausal hormone therapy in the context of cardiovascular disease and venous thromboembolism
J. Stevenson, UK
 - Prevention of endometrial and ovarian cancer
S. Kehoe, UK
 - Customizing menopausal hormone therapy in the context of ovarian, endometrial and breast cancer
N. Vlahos, GRE

Discussion

11:00 - 11:30 Coffee break

- 11:30 - 14:00 Chairs: *N. Vlahos, S. Kehoe, J. Stevenson*
- Case presentations: Customizing menopausal hormone therapy in the context of bone disease
I. Lambrinouadaki, GRE
 - Case presentations: Customizing menopausal hormone therapy in the context of cardiovascular disease and venous thromboembolism
J. Stevenson, UK
 - Case presentations: Prevention of endometrial and ovarian cancer
S. Kehoe, UK
 - Case presentations: Customizing menopausal hormone therapy in the context of ovarian, endometrial and breast cancer
Th. Panoskaltis, GRE

Discussion

14:00 - 15:00 Lunch Break

Scientific Programme

Saturday 17 March 2018

- 15:00 - 16:30 Chairs: *S. Kalantaridou, A. Graziottin, I. Fistonc*
- Bleeding problems in the late reproductive and perimenopausal years
A. Graziottin, ITA
 - Premenstrual syndrome in the late reproductive and perimenopausal years
S. Kalantaridou, GRE
 - Genitourinary syndrome of menopause: Hormonal management and laser treatment
I. Fistonc, CRO
- 16:30 - 18:30 Chairs: *S. Kalantaridou, A. Graziottin, I. Fistonc*
- Case presentations: Bleeding problems in the late reproductive and perimenopausal years
A. Graziottin, ITA
 - Case presentations: Premenstrual syndrome in the late reproductive and perimenopausal years
S. Kalantaridou, GRE
 - Case presentations: Genitourinary syndrome of menopause: Hormonal management and laser treatment
I. Fistonc, CRO

Discussion

- 18:30 - 19:00 *Concluding Remarks*

-
- 19:00 - 20:00 Εξετάσεις Πιστοποίησης Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης (Accreditation Examination)



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Ευρωπαϊκό Συντονιστών - Ομιλητών

Fistonc Ivan

MD, PhD, Institute for Women's Health, Assistant Professor at Medical School University of Rijeka, Assistant Professor at Department for Health Studies, University of Split, Professor at University for Applied Health Sciences, Associate Research Fellow at Medical School University of Zagreb, Croatia

Graziottin Alessandra

Director, Center of Gynecology and Medical Sexology H. San Raffaele Resnati, Founder and Chairman, Graziottin Foundation for the cure and care of pain in women, Italy

Kehoe Sean

MA (Ox), MD, DCH, FRCOG, FHEA, Lawson Tait Professor of Gynaecological Cancer, University of Birmingham, Senior Research Fellow, St. Peters College, Oxford, UK

Stevenson John

MB BS, FRCP, FESC, MFSEM, Consultant Physician and Reader, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, UK

Αγγελούση Άννα

Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, «Λαϊκό» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Αποστολάκης Μιχαήλ

Ειδικός Ενδοκρινολόγος

Αρμένη Αναστασία

Ιατρός, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών

Αυγουλέα Αρετή

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Τμήμα Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»

Βλάχος Νικόλαος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Β΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο»

Γεωργόπουλος Νεοκλής

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

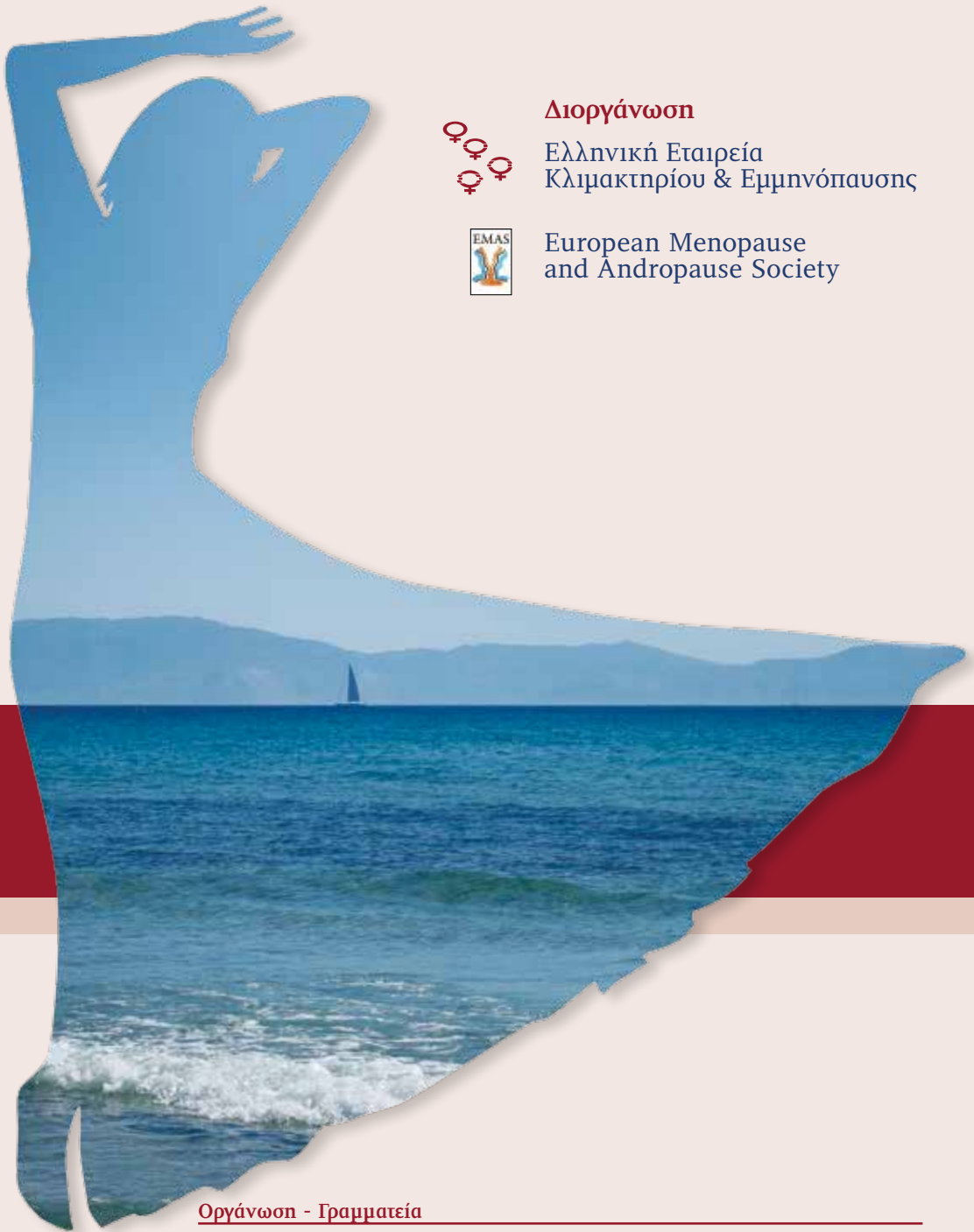
Γουλής Δημήτριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., Secretary European Academy of Andrology, Secretary European Menopause and Andropause Society

Δελγεώρογλου Ευθύμιος

Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας / Παιδικής & Εφηβικής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Ειδικός Παιδογυναικολόγος, Διευθυντής Β΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., «Αρεταίειο» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών

Καλανταρίδου Σοφία	Καθηγήτρια Μαιευτικής - Γυναικολογίας & Στείρωσης Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
Καραρίζου Ευαγγελία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο
Κασού Ευανθία	Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας - Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.
Κούκκου Ευτυχία	Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη & Μεταβολισμού, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο - Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου»
Κρεατσάς Γεώργιος	Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
Λαμπρινουδάκη Ειρήνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Β΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης, Επιστημονική Διευθύντρια Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εμμηνόπαυσης & Ανδρόπαυσης (EMAS)
Λιακάκης Γεώργιος	Νευρολόγος, MD, Dr. med, PhDc, Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο
Λυρίτης Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Πρόεδρος Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ)
Μπέγκας Δημήτριος	Ορθοπαιδικός, Επιμελητής Β΄, Νοσοκομείο Παιδών «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού»
Πανοσκάλιτσης Θεόδωρος	MD, PhD, FRCOG, CCST (UK), Επίκουρος Καθηγητής Γυναικολογικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
Πανουλής Κωνσταντίνος	Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Β΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
Πάσχου Σταυρούλα	Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, MD, PhD, Μονάδα Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. και School of Medicine, European University Cyprus
Πέππα Μελπομένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»
Σαμαράς Κωνσταντίνος	Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Ειδικευμένος στην Γυναικολογική Ενδοκρινολογία σε Nottingham Αγγλίας & Augusta Η.Π.Α.
Χριστοδουλάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.



Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία
Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης



European Menopause
and Andropause Society

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457

E-mail: vfeleku@free-spirit.gr, Web site: www.free-spirit.gr

Ομιλίες - Παρουσιάσεις Περιστατικών



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Κεφαλαλγία, ημικρανία και μετάβαση στην εμμηνόπαυση

Ευαγγελία Καραρίζου, Γεώργιος Λιακάκης

Η Ημικρανία αποτελεί ένα συχνό τύπο κεφαλαλγίας με ειδικά χαρακτηριστικά. Έχει συνήθως ετερόπλευρη εντόπιση, σφύζοντα χαρακτήρα, πρόδρομη και μετακριτική φάση, μπορεί να συνοδεύεται από «αύρα» και αντιστοιχεί συχνά σε μεγάλο λειτουργικό περιορισμό του ασθενούς.

Η εμπειρική διαπίστωση ότι η ημικρανία παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες, επιβεβαιώνεται ερευνητικά ότι οφείλεται στα μεταβαλλόμενα επίπεδα των οιστρογόνων, καθώς η απότομη μείωσή τους προ της εμμηνόρρυσιας αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους εκλυτικούς παράγοντες για αυτόν τον κεφαλαλγικό τύπο (Lipton_2007). Σε πολλές γυναίκες η ημικρανία περιορίζεται μόνο στις ημέρες της εμμηνόρρυσιας και έτσι κατατάσσεται στην κατηγορία της αγνής μορφής καταμήνιας ημικρανίας (MacGregor_2000). Η θεραπευτική της διαχείριση ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές για όλες τις μορφές ημικρανίας. Ιδιαίτερη μνεία εδώ γίνεται στη συσχέτιση των ημικρανιών αλλά και της φαρμακευτικής κατηγορίας των τριπτανών με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε ασθενείς με ασταθή κύκλο, ωφέλιμη μπορεί να αποβεί η ορμονική θεραπεία με από στόματος ή διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων ή και προγεστερόνης, της έναρξης ωστόσο θα πρέπει, όπως και με τις τριπτάνες (Dodick_2004) να προηγείται ένας ενδελχής έλεγχος των παραγόντων αγγειακού κινδύνου, ενώ η χορήγηση θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται στην ημικρανία με αύρα (βλ. πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Προϋποθέσεις συνταγογράφησης συνδυασμένου
αντισυλληπτικού χαπιού σε ημικρανικές ασθενείς:**

Αναγνώριση και εκτίμηση παραγόντων αγγειακού κινδύνου
Αναγνώριση τύπου ημικρανίας και παρουσίας ή όχι αύρας
Σύσταση διακοπής καπνίσματος πριν την έναρξη της αγωγής
Έλεγχος παραγόντων αγγειακού κινδύνου (Α.Π., υπερλιπιδαιμία) με φ.α.
Προτίμηση φ. παράγοντα χωρίς οιστρογόνο π.χ. προγεσταγόνα ως μονοθεραπεία
Αποφυγή μακράς χρήσης χαπιών υψηλής δόσης (>50 µg ethinylestradiol) και προτίμηση της χαμηλότερης δυνατής (<50 µg ethinylestradiol)

ΠΗΓΗ: The International Headache Society Task Force: evidence-based recommendations for the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy in migraineurs

Η περιεμμηνόπαυση σηματοδοτεί την αρχή του τέλους της περιόδου γονιμότητας σε μια γυναίκα. Προηγείται από 2 έως 8 έτη της εμμηνόπαυσης και χαρακτηρίζεται από αστάθεια του κύκλου και συνεπώς και των επιπέδων των ορμονών, αλλά και την ανάδυση συμπτωμάτων και προβλημάτων που συνδέονται με τα παραπάνω και αφορούν το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το ουροποιογεννητικό, το δέρμα, τη διάνοια και τον ψυχισμό. Παρά το γεγονός ότι μετά την εμμηνόπαυση η ημικρανία μπορεί να απουσιάζει, η περιεμμηνόπαυση είναι ιδιαίτερα επιβαρυνμένη περίοδος γενικά για τα κεφαλαλγικά σύνδρομα και ειδικά για την ημικρανία. Τα συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης και της εμμηνόπαυσης εδώ και δεκαετίες αντιμετωπίζονται με ορμονική υποκατάσταση των οιστρογόνων. Σημειώνεται εδώ ότι η ορμονική υποκατάσταση σπάνια προλαμβάνει την

έκθεση της γυναίκας στους παράγοντες αγγειακού κινδύνου, μια τέτοια προφύλαξη παρατηρήθηκε μόνο ως πρωτογενής και μόνο σε περιπτώσεις έναρξης της θεραπείας νωρίς κατά την εμμηνόπαυση. Ο συγκεκριμένος θεραπευτικός σκοπός ωστόσο δεν αποτελεί ένδειξη για αυτή τη θεραπεία.

Σε ηλικίες μεγαλύτερες των 45 ετών, η ημικρανία δε συσχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβλήματα. Παράλληλα, παρά τη συσχέτιση της ορμονικής θεραπείας με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η τάση αυτή δεν ενισχύεται επί ιστορικού ημικρανίας. Η ημικρανία δεν αποτελεί ένδειξη για ορμονική υποκατάσταση μετά την εμμηνόπαυση αλλά μπορεί να επηρεαστεί ευμενώς από αυτήν. Ιδιαίτερη σημασία σε σχέση τόσο με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όσο και με το σύμπτωμα της ημικρανίας φαίνεται εδώ να έχει η δοσολογία και η οδός χορήγησης της ορμονικής υποκατάστασης. Γενικότερα ενθαρρύνεται να προτιμώνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις που επιτυγχάνουν θεραπευτικό αποτέλεσμα (μείωση δηλαδή των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης) ενώ ως οδός χορήγησης προτιμητέο είναι το διαδερμικό έμπλαστρο που επιτυγχάνει τα πλέον σταθερά επίπεδα ορμονών στον ορό (Facchinetti_2002).

Πίνακας 2: Θεραπευτικές δράσεις της ορμονικής υποκατάστασης

Μείωση εξάψεων
Προλαμβάνει / αντιστρέφει την οστεοπόρωση και τις συνέπειές της
Προλαμβάνει / αντιστρέφει την ατροφία ουρογεννητικού σωλήνα
βελτιώνει την ημικρανία στο 22%, την επιδεινώνει στο 21%, και την αφήνει ανεπηρέαστη στο 57%
μπορεί να συσχετιστεί με εμφάνιση αύρας σε κάποιες ασθενείς
Το παραπάνω συχνά αποκρίνεται σε αλλαγή του οιστρογόνου ή μείωση της δόσης

(Greendale_1998, MacGregor_1999)

Συμπερασματικά, η διαχείριση της ημικρανίας στις γυναίκες αποτελεί μια ιδιαίτερη πρόκληση που προϋποθέτει ειδικές γνώσεις, προφυλάξεις που απορρέουν από την ιδιαιτερότητα της φυσιολογίας κάθε ασθενούς, καθώς και αρμονική συνεργασία μεταξύ ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Bousser, M.G., Conard, J., Kittner, S., et al., 2000. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 20, 155–156
- Dodick D, Triptan cardiovascular safety expert panel of the American Headache society – consensus statement. *Headache* 44(5):414, 2004
- Facchinetti F., Nappi F.E., Tirelli A., Polatti F., Nappi G. Hormone Supplementation Differently Affects Migraine in Postmenopausal Women. *Headache Volume 42, Issue 9 October 2002 Pages 924–929*
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., et al., 2007. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68, 343–349.
- MacGregor A. Estrogen Replacement and Migraine Aura. *Headache Volume 39, Issue 9 October 1999 Pages 674–678*
- MacGregor E. A., Frith A., Ellis J., Aspinal L. and Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006;67:2154-2158



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 46 ετών αναφέρει ιστορικό επεισοδιακών πονοκεφάλων από την ηλικία των 25. Ο πόνος μπορεί να έχει βρεγματική, μετωπιαία, κροταφική ή ολοκράνια εντόπιση, να αφορά άλλοτε τη μία άλλοτε και τις δύο πλευρές της κεφαλής ενώ ποιοτικά περιγράφεται ως συσφιγκτικός/σφύζων. Η βαρύτητα τοποθετείται στα 3/10 έως 10/10 και τα επεισόδια έχουν τυπική διάρκεια 24 ωρών. Η συχνότητα, από 1-2 επεισόδια το μήνα, προ λίγων μηνών, έχει πλέον διαμορφωθεί σε 19 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα. Στα συνοδά συμπτώματα περιλαμβάνονται ναυτία, φωτοφοβία και ηχοφοβία. Κάθε μορφή φυσικής δραστηριότητας επιδεινώνει την κατάσταση με αποτέλεσμα η ασθενής να οδηγείται σε κατάκλιση για ώρες σε σκοτεινό δωμάτιο, συχνά απουσιάζοντας από την εργασία και άλλες υποχρεώσεις της.

Τα πρόδρομα συμπτώματα αφορούν σε κερηβαρία και πιάσιμο στον αυχένα. Σημειώνεται οπτική αύρα στο 25% των κρίσεων. Αυτή περιγράφεται ως φως που αναβοσβήνει αριστερά πάνω στο οπτικό πεδίο και ακολούθως μετασχηματίζεται σε ζικ-ζακ γραμμές που αλλοιώνουν το οπτικό είδωλο της κεντρικής όρασης, κάτι που διαρκεί 10 έως 20 λεπτά. Η οπτική αύρα έχει επίσης παρατηρηθεί απουσία πονοκεφάλου 5 φορές στη ζωή της μέχρι τώρα. Η εμπειρία έχει καταγράψει ως εκλυτικούς παράγοντες το κόκκινο κρασί, τα φώτα που αναβοσβήνουν, την καφεΐνη και τη στέρηση ύπνου. Σχεδόν στις μισές των περιπτώσεων έχει παρατηρηθεί εμφάνιση πονοκεφάλου 1-2 ημέρες πριν την εμμηνόρροια.

Ως φαρμακευτική αντιμετώπιση έχει στο παρελθόν σε διάρκεια 2 μηνών δοκιμαστεί ριβοφλαβίνη, 100mg ημερησίως χωρίς αποτέλεσμα. Παλαιότερα υπήρξε καλή απόκριση επί κρίσεων στην ιβουπροφαίνη, κάτι που δε συμβαίνει πλέον. Η ασθενής δηλώνει θλιμμένη και αγχωμένη και έχει αρχίσει να νιώθει εξάψεις. Ο εμμηνόρροιας κύκλος ήταν τακτικός έως προ 6 μηνών οπότε έγινε ακανόνιστος. Η ασθενής είχε στο παρελθόν 3 εγκυμοσύνες χωρίς επιπλοκές κατά τις οποίες ήταν ελεύθερη από ημικρανίες.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Η Λ είναι 53 ετών και αναφέρει ημικρανία από την εφηβεία της σε χρονική συσχέτιση με την εμμηνόρροια. Η εικόνα επιδεινώθηκε στο πανεπιστήμιο οπότε και ξεκίνησε συστηματική λήψη αναλγητικών. Κατά την πρώτη της εγκυμοσύνη ήταν ελεύθερη κρίσεων. Αμέσως μετά τη διακοπή της γαλουχίας, οι ημικρανίες επέστρεψαν. Κατά τις ακόλουθες δύο εγκυμοσύνες, η μείωση της ημικρανίας ήταν ηπιότερη. Ο ιατρός της συνέστησε σουματριπτάνη επί κρίσεων και τη διαβεβαίωσε ότι οι ενοχλήσεις θα σταματήσουν με την εμμηνόπαυση.

Η Λ έχει πλέον ακανόνιστο κύκλο και παρατηρεί εξάψεις τους τελευταίους 2 μήνες. Οι ημικρανικές κρίσεις έχουν ξεφύγει κάθε ελέγχου. Είναι συχνότερες και βαρύτερες, και η λαμβανόμενη σουματριπτάνη είναι πλέον ανεπαρκής. Η συγχορήγηση ναπροξένης δεν έλυσε το πρόβλημα. Η Λ είναι 1,7m και ζυγίζει 85 κιλά. Η αρτηριακή της πίεση είναι 142/90mmHg. Της δόθηκε σύσταση για 150 λεπτά αερόβιας άσκησης την εβδομάδα, λήψη προπρανολόλης και διαχείριση του στρες με έναν ειδικό.

Η Λ ξεκίνησε να περπατά κάθε πρωί με το σκύλο της πριν τα παιδιά της πάνε στο σχολείο. Αργότερα μπόρεσε να καθιερώσει ένα περίπατο 20 λεπτών. Μετά από απώλεια 3 κιλών, οι συχνότητα και βαρύτητα των ημικρανιών μειώθηκε η Α.Π. διαμορφώθηκε στο 132/84mmHg και η σουματριπτάνη μπορούσε και πάλι να ελέγξει τα επεισόδια. Σύντομα η Λ μπόρεσε να χάσει ακόμα 6 κιλά και σύντομα ο ιατρός της συνέστησε διακοπή της προπρανολόλης, χωρίς να παρατηρηθεί μεταβολή στην Α.Π. ή τη συχνότητα των ημικρανιών.

Ημικρανία - χρόνια κεφαλαλγία - εμμηνόπαυση - θεραπεία

Μιχαήλ Αποστολάκης

Η ημικρανία αποτελεί μια κοινή νευρολογική νόσο που χαρακτηρίζεται από επεισοδιακές εμφανίσεις κεφαλαλγίας μετρίου ή σοβαρού βαθμού. Έχουν περιγραφεί δύο κύριοι υπότυποι: η ημικρανία χωρίς αύρα που συνοδεύεται από ναυτία, επεισόδια εμέτων, φωτοφοβία και φωνοφοβία και η ημικρανία με αύρα που χαρακτηρίζεται από εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία συνήθως προηγούνται ή συνοδεύουν μία κεφαλαλγία με ημικρανικούς χαρακτήρες. Η ημικρανία εμφανίζεται και στα δύο φύλα αλλά η επίπτωσή της είναι σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες. Υπολογίζεται ότι ένα 15-18% του γυναικείου πληθυσμού πάσχει από ημικρανία (διεγνωσμένη ή μη), με τη μεγαλύτερη συχνότητα να εμφανίζεται στις γυναίκες ηλικίας 25 έως 55 ετών.

Η ημικρανία είναι ένα κοινό πρόβλημα των γυναικών που βρίσκονται στην περιεμμηνόπαυση, επηρεάζοντας το ένα τέταρτο αυτών. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την εμφάνιση των ημικρανιών και κεφαλαλγιών με την ορμονική κατάσταση της περιεμμηνόπαυσιακής γυναίκας. Η συχνότητά τους συναρτάται άμεσα με τα κυμαινόμενα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, όπως αυτά εμφανίζονται κατά την μετάβαση στην εμμηνόπαυση, την εμμηνόπαυση, αλλά και κατά τη χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Η υπόθεση της “ απόσυρσης των οιστρογόνων”, όπως περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από 40 χρόνια, έχει ακόμη και σήμερα την ίδια ισχύ και δύναμη να ερμηνεύσει το μηχανισμό μέσω του οποίου η ημικρανία πυροδοτείται από τις ωοθηκικές ορμόνες.

Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση, η ημικρανία πυροδοτείται από την αιφνίδια πτώση στα επίπεδα των οιστρογόνων, όπως αυτή παρατηρείται στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση ή στην πρώιμη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Η περιεμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ωοθηκική λειτουργία, η οποία σηματοδοτείται από αξιοσημείωτες διακυμάνσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, γεγονός που προκαλεί την εμφάνιση ημικρανίας και κεφαλαλγίας. Αντίθετα, η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ορμονική σταθερότητα, μέσω της πλήρους διακοπής παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης κι ως εκ τούτου παρατηρείται αξιοσημείωτη μείωση στην εμφάνιση ημικρανίας.

Πολλοί, διαφορετικοί, κυτταρικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί για να εξηγήσουν τη γένεση της ημικρανίας από τις ωοθηκικές ορμόνες. Η ορμονική ανισορροπία που παρατηρείται κατά την περιεμμηνόπαυση αλλά και η αντικρουόμενη δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, με τα οιστρογόνα να ευοδώνουν τη νευρική ευερεθιστότητα και την προγεστερόνη να ασκεί ανασταλτική δράση στους νευρώνες, μπορούν να εξηγήσουν την εμφάνιση ημικρανίας. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και η διακύμανση στα επίπεδα της κυκλοφορούσας σεροτονίνης στα νευρικά γάγγλια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, προκαλούμενη από τις διακυμάνσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων. Οι κυκλικές διακυμάνσεις της σεροτονίνης στα γάγγλια του τριδύμου νεύρου αλλά και η αγγειοσύσπαση που αυτή προκαλεί στα μηνιγγικά αγγεία επάγουν αγγειοκινητικά συμπτώματα, μεταξύ των οποίων και κεφαλαλγίες – ημικρανίες.

Η θεραπεία της ημικρανίας στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες πρέπει να εξατομικεύεται. Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να μην επιτρέπουν τη χρήση Ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Προτιμάται, όμως, η διαδερμική



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

χορήγηση οιστρογόνου λόγω της επίτευξης σταθερών επιπέδων οιστρογόνων, σε αντίθεση με τα από του στόματος και την εξάλειψη της υπόθεσης της "απόσυρσης των οιστρογόνων". Η χορήγηση του οιστρογόνου θα πρέπει να είναι συνεχής και η δόση η ελάχιστη δυνατή για τη θεραπεία των συμπτωμάτων. Αν προτιμώνται σκευάσματα από του στόματος, η χορήγηση τιβολόνης είναι περισσότερο ενδεδειγμένη. Επιπρόσθετα, στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες η χρήση ενδομήτριας προγεστερόνης μπορεί να προτιμηθεί για ενδομήτρια προστασία από τις διακυμάνσεις των προγεσταγόνων από άλλες πηγές χορήγησης που ενδεχομένως να πυροδοτούσαν την ημικρανία. Άλλες θεραπείες για την ημικρανία στην εμμηνόπαυσιακή μετάβαση περιλαμβάνουν Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, τριπτάνες, κλονιδίνη, εργοταμίνες, SSRIs, Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μαγνήσιο. Σε κάθε περίπτωση, η βελτίωση της υγιεινοδιατροφικής συμπεριφοράς, η άσκηση, η αποφυγή του καπνίσματος και η σταθερότητα στη χρονική διάρκεια του ύπνου και των δραστηριοτήτων μπορούν να βοηθήσουν την περιεμμηνόπαυσιακή και μετεμμηνόπαυσιακή γυναίκα στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ημικρανίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Ibrahim K, Couturier EG, Maassen Van den Brink A. *Migraine and perimenopause. Maturitas.*2014;78:277-80
- MacGregor EA: *Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms.*Maturitas.2012;71:79-82
- Mathes W, Robert, Kathleen E. Malone, Janet R. Daling, Scott Davis, Sylvia M.Lucas, Peggy L. Porter and Christopher I. Li. *Migraine in postmenopausal women and the risk of invasive breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Nov; 17(11):3116-3122
- Ripa Patrizia, Raffaele Omello, Diana Degan, Cindy Tiseo, Janet Stewart, Francesca Pistoia, Antonio Carolei and Simona Sacco. *Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health,* 2015; 7: 773-782

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 53 ετών προσέρχεται στο Ιατρείο Εμμηνόπαυσης αιτιώμενη σταδιακά αυξανόμενης συμπτωματολογίας ημικρανίας από 3ετίας. Προ 3 ετών, υπεβλήθη σε ολική υστερεκτομή με´ εξαρτημάτων λόγω επεισοδίων μητρορραγίας επί εδάφους ινομυωματώδους μήτρας. Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται κατά τη μετεχειρητική περίοδο. Η φαρμακευτική της αγωγή περιλαμβάνει σκευάσματα ασβεστίου και Βιταμίνης D στο πλαίσιο προσφάτου διαγνωσθείσας οστεοπενίας. Δεν είναι καπνίστρια. Έχει BMI 28 kg/m². Κατά την επίσκεψη της στο Ιατρείο η Α.Π. ήταν 130/80 mmHg. Το λιπιδαιμικό προφίλ είναι φυσιολογικό.

Τι φαρμακευτική αγωγή θα συστήναμε στην ασθενή αυτή;

- 1) Μικρή ποσότητα συνεξευγμένου οιστρογόνου από του στόματος (low dose)
- 2) Μικρή ποσότητα διαδερμικού οιστρογόνου (low dose)
- 3) Τιβολόνη 2,5 mg (low dose)
- 4) Ασπιρίνη 100 mg.

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Η ασθενής θα επωφεληθεί από μια μικρή ποσότητα διαδερμικού οιστρογόνου, η οποία θα εξαλείψει την οξεία διακύμανση (αιφνίδια πτώση) των οιστρογόνων που προκάλεσε η ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, ενώ θα παρέχει μια πιο σταθερή χορήγηση του οιστρογόνου, σε αντίθεση με το από του στόματος σκεύασμα. Σωστή απάντηση το 2.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα 51 ετών προσέρχεται στο Ιατρείο Εμμηνόπαυσης αιτιώμενη, από 2μήνου, επιδείνωσης προϋπαρχόντων συμπτωμάτων χρόνιας κεφαλαλγίας. Η έναρξη της συμπτωματολογίας τοποθετείται πριν από 3 χρόνια. Η

ασθενής αναφέρει την ύπαρξη αραιομηνόρροιας (6 Εμμηνορρυσιακοί κύκλοι το προηγούμενο έτος). Από το Ατομικό της Αναμνηστικό, είναι καπνίστρια και λαμβάνει από 2ετίας αντιυπερτασική αγωγή (Tabs Irbesartan 150 mg 1x1). Από τις τελευταίες μαστογραφίες, έχει ινοκυστική αλλαγή του παρεγχύματος (BIRADS 3). Από το κληρονομικό αναμνηστικό, η μητέρα της έχει υποβληθεί σε Δεξιά μαστεκτομή προ 10ετίας, λόγω μη ορμονοεξαρτώμενου Ca Μαστού. Έχει BMI 30 kg/m².

Ποια θα ήταν η πιο ενδεδειγμένη θεραπεία για αυτήν την ασθενή;

- 1) Μικρή ποσότητα συνεξευγμένου οιστρογόνου από του στόματος (low dose) και κυκλικής προγεστερόνης p.o
- 2) Μικρή ποσότητα διαδερμικού οιστρογόνου (low dose) και κυκλικής προγεστερόνης p.o.
- 3) Μικρή ποσότητα διαδερμικού οιστρογόνου (low dose) και ενδομήτριας λεβονεργεστρέλης
- 4) Τιβολόνη 2,5 mg (low dose)
- 5) Ασπιρίνη 100 mg.

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Η ασθενής έχει καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, κάπνισμα) και κεφαλαλγίες. Θα επωφεληθεί από θεραπεία ορμονικής υποκατάσταση με σταθερή χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου που θα εξαλείψει τις περιοδικές διακυμάνσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης και θα ενισχύσει το καρδιαγγειακό σύστημα. Σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, η ασθενής, πλην της παχυσαρκίας, δεν έχει άλλο παράγοντα για αυξημένο κίνδυνο Ca Μαστού. Για τους παραπάνω λόγους, θα συνιστούσαμε μικρή ποσότητα διαδερμικού οιστρογόνου και ενδομήτριας λεβονεργεστρέλης. Σωστή απάντηση το 3.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3

Γυναίκα 43 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό προσέρχεται στο Ιατρείο Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης αιτώμενη πολλαπλών επεισοδίων ημικρανιών από 1 έτους. Τα επεισόδια ημικρανίας τοποθετούνται πάντοτε 1-2 ημέρες πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως και διαρκούν 2-3 μέρες. Συνοδεύονται συχνά από ναυτία και ευαισθησία στο έντονο φως. Η ασθενής αναφέρει την ύπαρξη σταθερών εμμηνορρυσιακών κύκλων. Δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή και δεν καπνίζει. Η αντικειμενική εξέταση είναι φυσιολογική (Α.Π. 120/75 mmHg, Σφ: 65bpm, BMI: 24kg/m²).

Τι φαρμακευτική αγωγή θα συστήναμε στην ασθενή αυτή;

- 1) Μικρή δόση από του στόματος αντισυλληπτικού δισκίου (οιστρογόνου και προγεσταγόνου) με συνεχή τρόπο χορήγησης
- 2) Διαδερμική χορήγηση οιστρογόνου μικρής δόσης (low dose)
- 3) Μη Στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (Ιβουπροφένη)
- 4) Τιβολόνη

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Πρόκειται για μια γυναίκα στην όψιμη αναπαραγωγική ηλικία, η οποία εμφανίζει κεφαλαλγίες στο πλαίσιο του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, λόγω πτώσης της συγκέντρωσης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης λίγο πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Η αυτή συμπτωματολογία εμφανίζεται συνεχώς λίγο πριν την εμφάνιση εμμήνου ρύσεως. Η διαδερμική χορήγηση μονάχα του οιστρογόνου δεν μπορεί να καλύψει την ταυτόχρονη πτώση στη συγκέντρωση της προγεστερόνης. Μια μικρή δόση αντισυλληπτικού δισκίου, με συνεχή χορήγηση, χωρίς χρονικό διάστημα διακοπής κατά τη διάρκεια του κύκλου, μπορεί να εξομαλύνει τις διακυμάνσεις των ωοθηκικών ορμονών και να προκαλέσει ύφεση στη συμπτωματολογία. Συνεπώς, ενδεικνυόμενη θεραπεία για αυτήν την ασθενή είναι η 1.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα

Αναστασία Αρμένη, Νεοκλής Γεωργόπουλος

Εμμηνόπαυση και αυτοάνοσα νοσήματα

Οι λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος βρίσκονται υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών του φύλου, καθώς τα οιστρογόνα δρουν ως ενισχυτές της χυμικής ανοσίας, ενώ τα ανδρογόνα και η προγεστερόνη ως φυσικοί ανοσοκαταστολείς. Η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος υφίσταται αλλαγές προέλευσης της ηλικίας, οι οποίες αφορούν τους πληθυσμούς των λεμφοκυττάρων, τα μοτίβα της έκκρισης των κυτταροκινών και την ανοσολογική ανοχή, προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη αυτοάνοσων μηχανισμών. Επιπλέον, αυξημένη δράση των ανοσολογικών μηχανισμών συνοδεύει τις περιόδους ορμονικής μεταβολής, όπως την εγκυμοσύνη και την εμμηνόπαυση. Συνεπώς, εκτός από τον ηλικιακό παράγοντα, οι μεταβολές στην ανοσολογική απόκριση σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έχουν αποδοθεί στην μεταβολή των οιστρογονικών επιπέδων. Κατά την εμμηνόπαυση, η μεταβολή των επιπέδων των οιστρογόνων σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL1, IL6, TNFα), μειωμένη έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IFN-γ), μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (CD4+ T κύτταρα, κύτταρα B) και μειωμένη κυτταροτοξική δράση των κυττάρων NK (natural killers). Επιπλέον, η IL6 σχετίζεται με την ενεργοποίηση οστεοκλαστών και την οστική επαναρρόφηση, ενώ συνδέεται με ασθένειες που εμφανίζονται πιο συχνά κατά την εμμηνόπαυση, όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Αντιστρόφως, οι ανοσολογικές αλλαγές μπορούν να οδηγήσουν σε ορμονικές μεταβολές, οι οποίες σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Η αυξημένη παραγωγή λεμφοκυττάρων και η συνεχής έκκριση κυτταροκινών μπορούν να επιταχύνουν την ωοθυλακική απρσία. Τα δεδομένα που αφορούν την χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (hormone replacement therapy-HRT) σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με αυτοάνοσα νοσήματα είναι αντικρουόμενα. Η ορμονοθεραπεία μπορεί να μειώσει την κυτταρική ανοσοαπόκριση, ενώ μελέτες με συζευγμένα οιστρογόνα εντοπίζουν αύξηση στα επίπεδα των προφλεγμονωδών παραγόντων.

Η διαφορετική δράση των οιστρογονικών μεταβολιτών σε κάθε έναν από τους διαφορετικούς μηχανισμούς ανοσολογικής απόκρισης, που αφορούν κάθε μία κατηγορία αυτοάνοσων νοσημάτων, τα οποία αφορούν διαφορετικούς ιστούς-στόχους, καθιστούν αναγκαία την εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας σε γυναίκες με αυτοάνοσα νοσήματα.

Εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα

A. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (Systemic lupus erythematosus-SLE)

- Η μικρή ηλικία εμμηνόπαυσης, ιδίως χειρουργικής αιτιολογίας, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης SLE.
- Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να προκαλέσει πρόωρη εμμηνόπαυση σε γυναίκες με SLE, ιδίως όταν η θεραπεία αρχίζει σε μεγαλύτερη ηλικία (> 32 ετών).
- Τα χαμηλά επίπεδα αντιμυλλέρια ορμόνης (Anti-müllerian hormone - AMH), τα οποία ανευρίσκονται σε γυναίκες με SLE, δεν αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση πρόωρης εμμηνόπαυσης.
- Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται μείωση του δείκτη ενεργότητας νόσου (SLE Disease Activity Index-SLE-DAI).

- Η HRT διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης SLE σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες.
- Η HRT σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων της νόσου ήπιας/μέτριας αλλά όχι σοβαρής έντασης.
- Η χαμηλή οστική πυκνότητα και η οστεοπόρωση αποτελούν κλινική εκδήλωση του SLE. Ο 10ετής κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με SLE συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ως αποτέλεσμα της νόσου ή της χρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών. Ο κίνδυνος αυτόματου κατάγματος αυξάνει σε μετεμμηνοπauσιακές ασθενείς με SLE συγκριτικά με προεμμηνοπauσιακές ασθενείς. Η χορήγηση HRT για 2-3 έτη κατά την πρώιμη μετεμμηνοπauσιακή περίοδο επιβραδύνει την απώλεια οστικής μάζας και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης.
- Η HRT σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου, στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης πρώιμης και ταχέως εξελισσόμενης στεφανιαίας νόσου είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με SLE συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Ο SLE αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.
- Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου επιβεβαιώνεται σε άτομα με SLE.
- Μεταξύ των εμμηνοπauσιακών συμπτωμάτων, η HRT βελτιώνει μόνο τα αγγειοκινητικά συμπτώματα.
- Η HRT αντενδείκνυται σε ασθενείς με SLE και:
 - Σοβαρή ενεργότητα της νόσου πριν από την έναρξη της HRT
 - Ισχαιμική καρδιοπάθεια
 - Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
 - Αντιψωφολιπιδικό σύνδρομο, θετικό αντιπηκτικό του λύκου, θετικό αντίσωμα αντικαρδιολιπίνης
 - Καρκίνο του μαστού/γυναικολογικό καρκίνο

B. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (Rheumatoid arthritis (RA))

- Η μεγάλη ηλικία εμμηνόπauσης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης RA (σχετικός κίνδυνος 0,64 σε γυναίκες με ηλικία εμμηνόπauσης 51 ετών συγκριτικά με γυναίκες με ηλικία εμμηνόπauσης κάτω των 45 ετών).
- Η εμφάνιση της νόσου παρατηρείται συνήθως μετά την εμμηνόπauση.
- Μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου σύμφωνα με το Radiographic Joint Damage score σημειώνεται στις μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες με RA συγκριτικά με τις προεμμηνοπauσιακές.
- Η χορήγηση HRT σε γυναίκες με ενεργό RA βελτιώνει τον δείκτη ενεργότητας της νόσου (Disease Activity Score 28 -DAS28).
- Η HRT δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης RA σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες. Η HRT ασκεί προστατευτική επίδραση έναντι της εμφάνισης RA σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες.
- Αυξημένος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπόρωσης σε γυναίκες με RA, ενώ η εμμηνόπauση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Μεγάλη απώλεια της οστικής μάζας παρατηρείται κατά τα πρώτα έτη μετά την έναρξη της νόσου.
- Η HRT σχετίζεται με βραδύτερη ακτινολογική εξέλιξη της αρθρικής προσβολής.
- Η HRT ασκεί προστατευτική δράση στην οστική μάζα γυναικών με RA, καθώς η ποσοστιαία μείωση του δείκτη οστικής πυκνότητας (bone mass density-BMD) είναι 10 φορές μικρότερη στις γυναίκες που λαμβάνουν HRT συγκριτικά με εκείνες που δεν λαμβάνουν. Η προστατευτική δράση της HRT στην οστική μάζα και στην αρθρίτιδα προϋποθέτει θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

- Η HRT επιβραδύνει την απώλεια οστικής μάζας ακόμα και σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό χρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών.
- Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας είναι υψηλός σε άτομα με RA.
- Σε γυναίκες με RA, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου, στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζεται με την χρήση HRT είναι μικρότερος από εκείνον που σχετίζεται με την συνύπαρξη πρόωρης εμμηνόπαυσης.
- Μοναδική ένδειξη για έναρξη HRT σε γυναίκες με RA είναι τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα (αγγειοκινητικά, ξηρότητα κόλπου, κόπωση, αϋπνία, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης) για διάστημα μικρότερο από 3 έτη.

Γ. Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

- Ανεξαρτήτως ηλικίας, η χρήση HRT (τρέχουσα ή παρελθοντική) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ). Ο σχετικός κίνδυνος είναι 1.71 (95% CI, 1.07-2.74) για την τρέχουσα χρήση HRT και 1.65 (95% CI, 1.03-2.66) για την παρελθοντική χρήση.
- Ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος από τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΕΚ: Δείκτης μάζας σώματος (BMI), κάπνισμα, γεωγραφικό πλάτος στην ηλικία των 30 ετών, χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, ηλικία εμμηνόπαυσης, είδος εμμηνόπαυσης (χειρουργική ή μη), μηρότητα.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης ΕΚ δεν σχετίζεται με το είδος της HRT.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης ΕΚ αυξάνεται ανάλογα με την διάρκεια HRT. Ο σχετικός κίνδυνος είναι 1.61 (95% CI, 1.01-2.56) για διάρκεια χρήσης 1-5 έτη, 1.78 (95% CI, 1.03-3.05) για 6-10 έτη και 1.80 (95% CI, 1.02-3.15) για περισσότερο από 10 έτη.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης ΕΚ μειώνεται κατόπιν διακοπής της HRT για περισσότερα από 5 έτη.
- Δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της χρήσης HRT και του κινδύνου εμφάνισης νόσου του Crohn.

Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου Ι (Type I Diabetes Mellitus-T1D)

- Ανεξάρτητα από την ηλικία και το ιστορικό καπνίσματος, δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ του T1D και της ηλικίας εμμηνόπαυσης.
- Η χρήση HRT δεν επιδεινώνει τα επίπεδα σακχάρου σε γυναίκες με T1D.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Ασθενής 38 ετών, με SLE χωρίς αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, προσήλθε στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής λόγω δευτεροπαθούς αμηνόρροιας από 10 μήνου και έντονων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων από 5 μήνου. Ο SLE διεγνώσθη προ 10 ετίας, η ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή με γλυκοκορτικοειδή από 3 ετίας, ενώ έχει λάβει κυκλοφωσφαμίδη για 2 έτη. Τελευταία έξαρση της νόσου σημειώθηκε προ 4μήνου (σύμφωνα με τον δείκτη SLEDAI-2KI). Κατά τον ορμονικό έλεγχο διαπιστώθηκε εμμηνόπαυση με τιμές LH=72 mIU/ml, FSH=85 mIU/ml και E₂=5 pg/ml. Η ασθενής αναφέρει έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου και ξηρότητα κόλπου. Δεν διαπιστώθηκε οστεοπενία σε έλεγχο οστικής πυκνότητας με DEXA ΟΜΣΣ. Διενεργήθηκε καρδιολογική εκτίμηση προς αποκλεισμό ισχαιμικής καρδιοπάθειας/στεφανιαίας νόσου. Η ασθενής ανέφερε αρνητικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, θρομβοεμβολικής νόσου, καρκίνου μαστού/ένδομητρίου/τραχήλου της μήτρας. Πραγματοποιήθηκε μαστογραφία και υπερηχογράφημα μαστών χωρίς ευρήματα (BIRADS II), ενώ το Test Παπανικολάου ήταν αρνητικό. Στην ασθενή δεν χορηγήθηκε HRT λόγω θετικού αντιπηκτικού του λύκου και θετικού αντισώματος καρδιολιπίνης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Ασθενής 48 ετών, με RA από 2ετίας και εμμηνόπαυση από 18μήνου προσήλθε στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής λόγω έντονων αγγειοκινητικών συμπτωμάτων από έτους. Η ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή με γλυκοκορτικοειδή. Ο δείκτης αρθρικής προσβολής ήταν υψηλός σύμφωνα με το Radiographic Joint Damage score, ενώ υψηλός ήταν και ο δείκτης ενεργότητας νόσου σύμφωνα με το Disease Activity Score 28 -DAS28. Κατά τον ορμονικό έλεγχο διαπιστώθηκε εμμηνόπαυση με τιμές LH=78 mIU/ml, FSH=92 mIU/ml και $E_2 < 5$ pg/ml. Η ασθενής αναφέρει έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου και ξηρότητα κόλπου. Η ασθενής είχε οστεοπόρωση (T-score=-2,7), υπό αγωγή με διφωσφονικά. Διενεργήθηκε καρδιολογική εκτίμηση προς αποκλεισμό ισχαιμικής καρδιοπάθειας/στεφανιαίας νόσου. Η ασθενής ανέφερε αρνητικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, θρομβοεμβολικής νόσου, καρκίνου μαστού/ενδομητρίου, ενώ ανέφερε θετικό ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην αδελφή της μητέρας της. Πραγματοποιήθηκε μαστογραφία και υπερηχογράφημα μαστών χωρίς ευρήματα (BIRADS II), ενώ το Test Παπανικολάου ήταν αρνητικό. Στην ασθενή χορηγήθηκε HRT για 2 έτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol.* 2013 Nov; 149(2):251-64.
- 2 Catia Morgado Gameiro, Fatima Romeo, Camil Castelo-Branco. Menopause and aging: Changes in the immune system-A review. *Maturitas* 67 (2010) 316-320.
- Gameiro C, Romao F. Changes in the immune system during menopause and aging. *Front Biosci. (Elite Ed).* 2010; 2:1299-1303.
- Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:1340-1344.
- Brooks-Asplund EM, Tupper CE, Daun JM, Kenney WL, Cannon JG. Hormonal modulation of interleukin-6 tumor necrosis factor and associated receptor secretion in postmenopausal women. *Cytokine.* 2002; 19:193-200.
- Blum M, Zacharovich D, Pery J, Kitai E. Lowering effect of estrogen replacement treatment on immunoglobulins in menopausal women. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1990; 85:207-209.
- Cutolo, M. & R.L. Wilder. 2000. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 26: 825-839.
- Maurizio Cutolo, Renata Brizzolara, Fabiola Atzeni, Silvia Capellino, Rainer H. Straub, and Pier Carlo Sarzi Puttini. The immunomodulatory effects of estrogens. Clinical relevance in immune-mediated rheumatic diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1193 (2010) 36-42.
- EMAS Care Online. Hormone Therapy in women with co-existing medical conditions. <http://www.emas-online.org/guidelines/88/57/emas-care-online.html>.
- Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012; 143:1199-206.
- Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis stabilises bone mineral density by digital x-ray radiogrammetry in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1167-8.
- Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. *Bone.* 2017; 103:102-115.
- Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30:449-57.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:476-485.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και εμμηνόπαυση. Υπάρχει συσχέτιση;

Σοφία Καλανταρίδου

Φυσιολογικά, η παύση της ωοθηκικής λειτουργίας (εμμηνόπαυση) παρατηρείται περίπου στην ηλικία των 50-51 ετών. Σε ένα ποσοστό 10% των γυναικών αυτό γίνεται πριν την ηλικία των 45 ετών (πρόωρη εμμηνόπαυση) και σε 1% πριν την ηλικία των 40 ετών (πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια). Μερικές γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση ή πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια παρουσιάζουν διαταραχές εμμήνου ρύσεως πριν την παύση της ωοθηκικής λειτουργίας, σε αρκετές περιπτώσεις όμως αυτό γίνεται ξαφνικά χωρίς να έχει προηγηθεί κάποιο σύμπτωμα. Σε αρκετές από τις τελευταίες αυτές περιπτώσεις, το μόνο σύμπτωμα που υπάρχει είναι η υπογονιμότητα.

Κατά τον έλεγχο ενός υπογόνιμου ζευγαριού πραγματοποιούνται κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις στον άνδρα και τη γυναίκα. Όταν ο αρχικός έλεγχος υπογονιμότητας δεν δείχνει σαφή παθολογία (σπερμοδιάγραμμα, έλεγχος ωοθυλακιορρηξίας και έλεγχος ενδομητρικής κοιλότητας και διαβατότητας σαλπίγγων), ο περαιτέρω έλεγχος του γυναικείου παράγοντα θα πρέπει να περιλαμβάνει και τον έλεγχο της «ωοθηκικής εφεδρείας». Δείκτες της ωοθηκικής εφεδρείας (ovarian reserve) αποτελούν η FSH (μέτρηση την 3η ημέρα του κύκλου), η ινχιμπίνη Β, η AMH και ο προσδιορισμός του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο (antal follicles) κατά την αρχική παραγωγική φάση. Οι δύο τελευταίοι δείκτες είναι οι πιο ενδεδειγμένοι για τον προσδιορισμό της «ωοθηκικής εφεδρείας».

Οι γυναίκες με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία παρουσιάζουν πτωχή απάντηση κατά την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας (poor response) και αυξημένα ποσοστά ακύρωσης του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης. Συχνά γυναίκες με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία και πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης εμφανίζουν μελλοντικά πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια.

Συχνά και οι αδερφές κοριτσιών με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία. Κρίνεται σκόπιμος ο έλεγχος της ωοθηκικής εφεδρείας των γυναικών-συγγενών με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να ακολουθεί κατάλληλη συμβουλευτική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις γυναικών με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια στην οικογένεια.

Μια από τις αιτίες πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας είναι οι προμεταλλάξεις του ευθραύστου Χ, γεγονός για το οποίο θα πρέπει επίσης να γίνει ενημέρωση στις κοπέλες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (ίσως και με μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία) που επιθυμούν εγκυμοσύνη.

Σημαντικά θέματα:

- Η γονιμότητα της γυναίκας μειώνεται μετά την ηλικία των 35 ετών. Σε κάποιες γυναίκες η μείωση της γονιμότητας γίνεται νωρίτερα.
- Δείκτες της ωοθηκικής λειτουργίας αποτελούν η FSH (μέτρηση την 3η ημέρα του κύκλου), η ινχιμπίνη Β, η AMH και ο προσδιορισμός του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο (antal follicles) κατά την αρχική παραγωγική φάση. Οι δύο τελευταίοι δείκτες είναι οι πιο ενδεδειγμένοι για τον προσδιορισμό της «ωοθηκικής εφεδρείας (ovarian reserve)»

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(4):989-1006
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-24
- Rouston A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Laulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 2015;30:840-847
- Boza A, Yildiz-Oguz S, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril* 2018;109(1):104-109
- Bishop LA, Richter KS, Patounakis G, Andriani L, Moon K, Devine K. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in young-er in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 2017;108:980-987

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Ένα ζευγάρι προσέρχεται σε κλινική εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η γυναίκα είναι 42 ετών και ο άνδρας 41 ετών. Το σπερμοδιάγραμμα του συζύγου είναι εντός φυσιολογικών ορίων και η υστεροσαλπιγγιογραφία της συζύγου δείχνει φυσιολογική ενδομητρική κοιλότητα και διαβατές σάλπιγγες άμφω. Η θυρεοειδική της λειτουργία είναι φυσιολογική. Η γυναίκα έχει υποβληθεί τα τελευταία δέκα χρόνια σε 22 ανεπιτυχείς προσπάθειες επίτευξης κύησης με εξωσωματική γονιμοποίηση. Κατά τον πρόσφατο έλεγχο έχει FSH = 26 IU/L. Ποια θα είναι η συμβουλευτική του ζευγαριού και η περαιτέρω αντιμετώπιση;

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Μία κοπέλα 22 ετών προσέρχεται με αμηνόρροια από 4μήνου και FSH = 155 IU/L. Της είπαν ότι έχει πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και ότι θα πρέπει να κάνει άμεσα κατάψυξη ωαρίων. Ποια θα είναι η αντιμετώπιση;



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Νέες θεραπείες μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Άννα Αγγελούση, Εύα Κασσή

Η πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης περιελάμβανε μέχρι πρόσφατα τη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, τα διφωσφονικά (αλεδρονάτη, ρισεδρονάτη, ιμπαδρονάτη από του στόματος, και ζολεδρονικό οξύ και ιμπαδρονάτη για iv. χορήγηση), τους εκλεκτικούς τοποοπιπές του υποδοχέα των οσπιογόνων (ραλοξιφαίνη, βαζεντοξιφαίνη), το μονοκλωνικό αντίσωμα ντεσοσουλμάμη, και τον αγωνιστή του υποδοχέα της παραθορμόνης, τεριπαράτιδη.

Κατανώντας καλύτερα την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης, καινούργια μόρια έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, παρουσιάζοντας ενδιαφέρουσες μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα. Κάποια από αυτά έχουν πάρει έγκριση για κυκλοφορία (αμπαλοπαράτιδη, ανάλογο του PTHrP), κάποια αναμένεται να λάβουν (ρομοσοζουμάμη, αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης), ενώ για κάποια διακόπηκαν οι μελέτες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (οντανασατίμη, αναστολέας καθεψίνης K).

Ανάλογο του PTHrP: Αμπαλοπαράτιδη

Η αμπαλοπαράτιδη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής του υποδοχέα τύπου I της παραθορμόνης (PTHrP) που πρόσφατα πήρε έγκριση ως θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Πρόκειται για ένα πεπτιδίο με 34 αμινοξέα που έχει ομολογία 41% με το μόριο της PTH και 76% με το μόριο της πεπτιδίου του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη (PTHrP). Η αμπαλοπαράτιδη όπως και η τεριπαράτιδη συνδέεται με τον υποδοχέα τύπου I της PTH, όμως προκαλεί τέτοια στερεοδιαμόρφωση του υποδοχέα που η σύνδεση είναι πιο αποτελεσματική και αυτό οδηγεί μάλλον σε μια πιο παροδική - σε σχέση με την τεριπαράτιδη- επίδραση του μορίου και επομένως καλύτερη αναβολική δράση (Hattersley G et al, 2016).

Κλινικές μελέτες έδειξαν ασθενέστερη επίδραση της αμπαλοπαράτιδης στους δείκτες οστικής ανακατασκευής, σε σχέση με την τεριπαράτιδη. Αυτό όμως μπορεί να υποδηλώνει και μια πιο μέτρια επίδραση στην οστική απορρόφηση που ενδεχομένως να αποτελεί πλεονέκτημα έναντι της τεριπαράτιδης (Leder BZ et al, 2015). Πράγματι επιβεβαιώθηκε με in vitro πειράματα ότι η αμπαλοπαράτιδη προκαλεί μια πιο πρόσκαιρη αύξηση της έκφρασης του RANKL από τους οστεοβλάστες, σε σύγκριση με την τεριπαράτιδη.

Σε μια από τις πρώτες κλινικές μελέτες σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η χορήγηση 20, 40 και 80mg sc. ημερησίων αμπαλοπαράτιδης για 24 εβδομάδες αύξησε την BMD στην ΟΜΣΣ, τον αυχένα του μπριαίου και το ολικό ισχίο δοσοεξαρτώμενα και μάλιστα η αύξηση στο ολικό ισχίο ήταν μεγαλύτερη -με τις 2 μεγαλύτερες δόσεις αμπαλοπαράτιδης- από την αντίστοιχη που επιτεύχθηκε με την τεριπαράτιδη (Leder BZ et al, 2015).

Η ACTIVE (The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints), μια πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 συμπεριέλαβε περίπου 2400 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες με υψηλό καταγματικό κίνδυνο (οι περισσότερες είχαν ιστορικό τουλάχιστον ενός προηγούμενου κατάγματος). Η χορήγηση 80mg ημερησίων αμπαλοπαράτιδης για 18 μήνες μείωσε τη συχνότητα σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου και αύξησε την BMD σε όλες τις εκτιμώμενες θέσεις (Miller PD et al, 2016). Μάλιστα είναι ενδιαφέρον ότι η αποτελεσματικότητα της αμπαλοπαράτιδης ήταν παρόμοια σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές και εθνικότητες (McClung MR et al, 2017). Επέκταση της μελέτης ACTIVE με χορήγηση

αλεδρονάτης για άλλους έξι μήνες μετά το τέλος της χορήγησης αμπαλοπαράτιδης επιβεβαίωσε την διάρκεια της αποτελεσματικότητας της αγωγής με αμπαλοπαράτιδη : βελτίωση οστικής πυκνότητας και μείωση καταγματικού κινδύνου σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα της αλεδρονάτης για 6 μήνες μόνο (Cosman F et al, 2017). Μάλιστα, σε posthoc ανάλυση φάνηκε ότι η μείωση του καταγματικού κινδύνου με την αμπαλοπαράτιδη ήταν ανεξάρτητη των παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση και του αρχικού καταγματικού κινδύνου όπως αυτός υπολογίστηκε με το FRAX score (McCloskey EV et al, 2017).

Μελέτη φάσης 2 έδειξε ότι η χορήγηση 20, 40 και 80 μg αμπαλοπαράτιδης για 24 εβδομάδες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση βελτίωσε την οστική μικροαρχιτεκτονική δοσοεξαρτώμενα -στην δόση των 80μg ημερησίως, σημαντικά περισσότερο από την τεριπαράτιδη- όπως αυτή εκτιμήθηκε από το σκορ σπογγώδους οστού (trabecular bone score) (Bilezikian JP et al, 2017).

Ανεπιθύμητες ενέργειες της αμπαλοπαράτιδης περιλαμβάνουν ναυτία, ταχυκαρδία και υπερασβεστιαμία -η τελευταία σε μικρότερο ποσοστό - 3% των ασθενών- σε σύγκριση με την τεριπαράτιδη. Σε μελέτη με επίμυες, η χορήγηση υψηλών δόσεων αμπαλοπαράτιδης αύξησε την συχνότητα εμφάνισης οστεοσάρκωματος (Jollette J et al, 2017). Δεν έχει αποδειχθεί το ίδιο για τον άνθρωπο, όμως -όπως και η τεριπαράτιδη- δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κληρονομικά νοσήματα που προδιαθέτουν σε οστεοσάρκωμα, νόσο Paget, ασθενείς με ανεξήγητες αυξήσεις αλκαλικής φωσφατάσης, ανοιχτές επιφύσεις, οστικές μεταστάσεις ή άλλες σκελετικές κακοήθειες ή προηγούμενη εξωτερική ακτινοβολή στον σκελετό. Το μέγιστο χρονικό διάστημα χορήγησής της είναι 2 χρόνια, όπως και με την τεριπαράτιδη.

Αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης : Ρομοσοζουμάμπη

Η σκληροστίνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα οστεοκύτταρα και ασκεί τη δράση της ως αναστολέας του οστικού σχηματισμού μπλοκάροντας το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt. Με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της σκληροστίνης ξεκίνησε μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Προκλινικές μελέτες σε τρωκτικά και άλλα θηλαστικά έδειξαν αυξημένη οστική μάζα μετά από υποδόρια χορήγηση ενός αντισώματος έναντι της σκληροστίνης, της ρομοσοζουμάμπης, σε προκληθείσα μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Μελέτη φάσης 2, επιβεβαίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρομοσοζουμάμπης σε 419 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν το αντίσωμα για 12 μήνες. Χορηγήθηκαν 70, 140 ή 210mg υποδόρια μηνιαίως ή κάθε τρεις μήνες και συγκρίθηκαν με 70mg αλεδρονάτης εβδομαδιαίως ή 20mg τεριπαράτιδης υποδορίως ημερησίως. Όλες οι δόσεις οδήγησαν σε σημαντική αύξηση της BMD, με τα πιο θεαματικά αποτελέσματα στην ομάδα που ελάμβανε 210mg όπου παρατηρήθηκε αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ κατά 11.3%. Στην ομάδα ελέγχου η BMD μειώθηκε κατά 0.1%, ενώ στην ομάδα της αλεδρονάτης αυξήθηκε κατά 4.1% και στην ομάδα της τεριπαράτιδης κατά 7.1% (McClung MR et al, 2014).

Ανάλυση με ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT) έδειξε ότι οι γυναίκες που έλαβαν ρομοσοζουμάμπη είχαν αύξηση της ογκομετρικής BMD (volumetric BMD) στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστό της ΟΜΣΣ και στο σπογγώδες οστό του ισχίου (Genant HK et al, 2017). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν την ρομοσοζουμάμπη είχαν μεγαλύτερη μηχανική ισχύ τόσο στο σπογγώδες όσο και στο συμπαγές οστό σε σύγκριση με αυτές που ελάμβαναν τεριπαράτιδη (Keaveny TM et al, 2017). Οι όποιες διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων πιθανώς οφείλονται στο γεγονός ότι η μεν τεριπαράτιδη έχει μόνο αναβολική δράση, ενώ η ρομοσοζουμάμπη έχει αναβολική και αντι-καταβολική δράση.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Ακολούθησαν μελέτες που έδειξαν και την αποτελεσματικότητα της όσον αφορά τη μείωση καταγματικού κινδύνου. Πρόκειται για δύο κλινικές μελέτες φάσης 3.

Στην μία συγκρίθηκε η χορήγηση 210mg sc. ρομοσοζουμάμπης κάθε μήνα με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες, σε γυναίκες με μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση ($3.5 < Tscore < 2.5$) στο ισχίο (ολικό ή αυχένα μηριαίου), και φάνηκε ότι η ρομοσοζουμάμπη μείωσε στατιστικά σημαντικά τα νέα σπονδυλικά κατάγματα κατά 73%, όχι όμως και τα μη-σπονδυλικά, παρ' ότι αύξησε την BMD σημαντικά τόσο στην ΟΜΣΣ, όσο και στο ισχίο και αυχένα μηριαίου. Σε επέκταση της μελέτης αυτής μετά τη λήξη της χορήγησης ρομοσοζουμάμπης, ακολούθησε και για τις δύο ομάδες χορήγηση ντεοσουμάμπης για άλλον ένα χρόνο και φάνηκε ότι η στατιστικά σημαντική μείωση του καταγματικού κινδύνου διατηρήθηκε και μετά από ένα χρόνο στην ομάδα της ρομοσοζουμάμπης (Cosman F et al, 2016).

Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση 210mg ρομοσοζουμάμπης sc. μηνιαίως συγκρίθηκε με τη χορήγηση αλεδρονάτης 70mg εβδομαδιαίως για 12 μήνες και ακολούθησε χορήγηση αλεδρονάτης για άλλον ένα χρόνο και στις δύο ομάδες γυναικών με μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση και κατάγματα ευθραυστότητας. Μετά από 2 χρόνια παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 48% των σπονδυλικών καταγμάτων και 19% των μη-σπονδυλικών σε σύγκριση με 12% και 8.7% αντίστοιχα στην ομάδα που έλαβε μόνο αλεδρονάτη. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της BMD τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο στην ομάδα που έλαβε ρομοσοζουμάμπη. Όσον αφορά τους δείκτες οστικού μεταβολισμού υπήρξε μια πρόσαιρη αύξηση του PINP για τους πρώτους τρεις μήνες που επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα και μια μείωση του CTX από την αρχή μέχρι το τέλος της μελέτης (Saag KG et al, 2017). Πρόσφατη μεταανάλυση 6 μελετών (με συνολικό αριθμό μεγαλύτερο από 5000 γυναίκες) στις οποίες μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της ρομοσοζουμάμπης στην αντιμετώπιση της μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης, έδειξε ότι οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων (RR 0.37, $p < 0.005$), μη σπονδυλικών καταγμάτων (RR 0.78, $p < 0.0001$) και καταγμάτων ισχίου (RR 0.59, $p < 0.0004$), συγκρινόμενη με άλλες αντιοστεοπορωτικές θεραπείες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες αντιοστεοπορωτικές θεραπείες που χορηγήθηκαν. Η δόση των 210mg μηνιαίως ήταν η πιο αποτελεσματική, και καλά ανεκτή (Liu Y et al, 2018).

Όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες, η ρομοσοζουμάμπη μπορεί να οδηγήσει σε υπερευαισθησία και ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αυτής, που δεν επηρεάζουν όμως την αποτελεσματικότητά της. Σπανίως μπορεί να συμβεί οστεονέκρωση κάτω γνάθου και άτυπα κατάγματα μηριαίου σε ποσοστά όμως όχι μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα των υπολοίπων αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που ίσως χρίζει πιο συστηματικής μελέτης είναι μια πιο αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με αλοδρονάτη (2.5% vs. 2.5% μετά 12 μήνες χορήγησης). Επιπλέον, υπήρξε και μια αύξηση κατά 2.65 φορές στη συχνότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Άλλη μια ανησυχία αφορά στην πιθανή ογκογόνο δράση του, λόγω της ενίσχυσης του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού (Kansara M et al, 2009). Ωστόσο, δεν έχει φανεί ότι ασθενείς με σκληρόσωση ή πάσχοντες από τη νόσο van Buchem όπου η σκληροστίνη είτε απουσιάζει είτε δεν δρα έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοηθών νεοπλασμάτων. Επιπλέον, ο κίνδυνος καρκινογόνου δράσης μελετήθηκε σε επίμους και σε δόσεις μέχρι 50mg/Kg εβδομαδιαίως για διάστημα 98 εβδομάδων και αποδείχτηκε χαμηλός (Chouinard L et al, 2016).

Αναστολέας καθεψίνης K: odanacatib

Η καθεψίνη K είναι μια λυσοσωμική πρωτεϊνάση που εκφράζεται στους οστεοκλάστες και αποτελεί ένα από τα ένζυμα που αποδομούν το κολλαγόνο τύπου I, το κύριο συστατικό (90%) της οστικής θεμέλιας ουσίας.

Η odanacatib είναι αναστολέας της καθεψίνης K με υψηλή εκλεκτικότητα. Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II που συμπεριέλαβε περίπου 400 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα έδειξε ότι μετά από ένα χρόνο χορήγησης odanacatib σε δόσεις 10, 25 και 50mg μια φορά την εβδομάδα υπήρξε σημαντική αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ, ολικό ισχίο, αυχένα μηριαίου, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επέκταση της μελέτης για ακόμη χρόνο έδειξε παραιτέρω αύξηση της BMD (Bone HG et al, 2009).

Εκτός από τη μείωση των δεικτών οστικής αποδόμησης υπήρξε και μια μείωση των δεικτών οστικού σχηματισμού, μικρότερη και πιο παροδική σε σχέση με άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (πχ.αλεδρονάτη, ρισεδρονάτη). Τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και με οστικές βιοψίες. Αυτό σημαίνει ότι τέτοια φάρμακα που στοχεύουν σε ένζυμα που εκκρίνονται από τους οστεοκλάστες διατηρούν καλύτερα τη σύζευξη του οστικού ανασχηματισμού σε σύγκριση με φάρμακα που μειώνουν τον αριθμό των οστεοκλαστών (Bone HG et al, 2009).

Μετά από τα δύο αυτά χρόνια οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν για να πάρουν είτε για άλλον ένα χρόνο οντανασατίμη είτε εικονικό φάρμακο. Η ομάδα του έλαβε odanacatib για τρίτο χρόνο αύξησε ακόμη περισσότερο την BMD τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ολικό ισχίο. Η συνολική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ήταν ίδια με της αλεδρονάτης και του ζολεδρονικού οξέος χωρίς όμως συμβεί πλάτω στην αύξηση της BMD όπως συμβαίνει με τα άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα. Η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο υπέστη μείωση της BMD κυρίως το πρώτο εξάμηνο μετά την διακοπή της αγωγής, ξαναγυρίζοντας στο τέλος του έτους στην αρχική οστική πυκνότητα. Αυτό το προφίλ προσομοιάζει περισσότερο με το προφίλ της ντενοσομάμπης, της παραθορμόνης και της ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα, παρά με των δισφωσφονικών (Eisman JA et al, 2011). Επέκταση της μελέτης για πέντε χρόνια (με πολύ μικρό αριθμό συμμετεχουσών όμως) έδειξε συνέχιση της αύξησης της οστικής πυκνότητας (Langdahl B et al, 2012).

Αξιολόγηση της ογκομετρικής BMD του σπογγώδους, φλοιώδους και υποφλοιώδους οστού του εγγύς μηριαίου έδειξε αύξηση με τη χορήγηση της odanacatib για 2 χρόνια (Engelke K et al, 2015).

Όσον αφορά την επίδραση του φαρμάκου στον καταγματικό κίνδυνο, η μελέτη LOFT έδειξε σημαντική μείωση σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου (Bone HG et al, 2015).

Όσον αφορά παρενέργειες, καταγράφηκαν άτυπα κατάγματα μηριαίου και δερματική νόσος του Morfée. Επιπλέον, καταγράφηκε σημαντικός αριθμός αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που ελάμβανε στον αναστολέα καθεψίνης K σε σύγκριση με την ομάδα placebo <http://www.mercknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/merck-announcesdata-pivotal-phase-3-fracture-outcomes-st.>

Παρά τα πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, η αύξηση στη συχνότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων οδήγησε στη διακοπή των μελετών από την εταιρεία Merck (Mullard A, 2016).



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Bilezikian JP, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Harris AG, Shevroja E, Banks K, Leder BZ, Zanchetta JR, Hans D. Abaloparotide-SC improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): a 24-week randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2017;22.
- Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, Papapoulos S, Shih WJ, Rybak-Feiglin A, Santora AC, Verbruggen N, Leung AT, Lombardi A. Olanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the LongTerm Olanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2015; 26:699–712.
- Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Husted CM, DaSilva C, Santora AC, Ince BA. Olanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women With Low Bone Density. *J Bone Miner Res* 2009;25:937–947.
- Chouinard L, Felix M, Mellal N, Varela A, Mann P, Jollette J, Samadifam R, Smith SY, Locher K, Buntich S, Ominsky MS, Pyrah I, Boyce RW. Carcinogenicity risk assessment of romosozumab: a review of scientific weight-of-evidence and findings in a rat lifetime pharmacology study. *Regul Toxicol and Pharmacol* 2016;81:212–222.
- Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Valter I, Fitzpatrick LA, Riis BJ, Christiansen C, Bilezikian JP, Black D. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparotide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. *Mayo Clin Proc* 2017;92:200–210.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyachi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–1543.
- Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, Resch H, Verbruggen N, Husted CM, DaSilva C, Petrovic R, Santora AC, Ince BA, Lombardi A. Olanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res* 2011;26:242–251.
- Engelke K, Fuerst T, Dardzinski B, Komak J, Ather S, Genant HK, de Papp A. Olanacatib treatment affects trabecular and cortical bone in the femur of postmenopausal women: results of a two-year placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2015;30:30–38.
- Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, Goemaere S, Fuerst T, Yang YC, Grauer A, Libanati C. Effects of romosozumab compared with teriparatide on bone density and mass at the spine and hip in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2017;32:181–187.
- Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H & Gardella TJ. Binding selectivity of abaloparotide for PTH-Type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology* 2016;157:141–149.
- Jollette J, Attalla B, Varela A, Long GG, Mellal N, Trimm S, Smith SY, Ominsky MS & Hattersley G. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparotide or PTH(1–34). *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;86:356–365.
- Kansara M, Tsang M, Kodjabachian L, Sims NA, Trivett MK, Ehrlich M, Dobrovic A, Slavin J, Choong PF, Simmons PJ. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. *J Clin Invest* 2009;119:837–851.
- Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, Brown JP, Langdahl BL, Yan C, Grauer A, Libanati C. Greater gains in spine and hip strength for romosozumab compared with teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2017;32:1956–1962.
- Langdahl B, Binkley N, Bone H, Gilchrist N, Resch H, Rodriguez Portales J, Denker A, Lombardi A, Le Bailly De Tillegem C, Dasilva C, Rosenberg E, Leung A. Olanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2251–2258.
- Leder BZ, O’Dea LS, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, Lyttle CR & Hattersley G. Effects of abaloparotide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:697–706.
- Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, Wu J. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric* 2018; 9:1–7.
- McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Harvey NC, Jiang H, Modin S, Fitzpatrick L & Kanis JA. The effect of abaloparotide-SC on fracture risk is independent of baseline FRAX fracture probability: a post hoc analysis of the ACTIVE study. *J Bone Miner Res* 2017;32:1625–1631.
- McClung MR, Williams GC, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Wang Y, Miller PD. Geography of Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Abaloparotide. *Calcif Tissue Int* 2017;28.
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, atz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412–420.
- Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbini CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparotide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:722–733.
- Mullard A, Merck & Co. drops osteoporosis drug olanacatib. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15:669.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD & Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417–1427.

Ασβέστιο και Βιταμίνη D3: Σε ποιά γυναίκα, σε ποιά δόση και ποιό σκεύασμα;

Αρετή Αυγουλέα

Η οστεοπόρωση αποτελεί χρόνια νόσο με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Είναι πολύ πιο συχνή στις γυναίκες από ότι στους άντρες, με την επίπτωσή της να αυξάνεται θεαματικά μετά την εμμηνόπαυση. Περίπου το 30% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχουν οστεοπόρωση στις Η.Π.Α και την Ευρώπη, ενώ τουλάχιστον το 40% αυτών των γυναικών θα νοσήσουν από ένα ή περισσότερα κατάγματα χαμηλής βίας (Melton, L.J. III, et al 1992). Το οστό είναι ένα όργανο με δυναμική, αφότου αναδιαμορφώνεται μέσω της συνεχούς διαδικασίας της οστικής απορρόφησης και της οστικής επαναδόμησης. Οι οστεοβλάστες προέρχονται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Οι οστεοκλάστες που έχουν οστεο-απορροφητική δράση προέρχονται από αιμοποιητικά κύτταρα της σειράς μονοκύτταρα-μακροφάγα. Η διαταραχή στη διαδικασία επαναδόμησης του οστού μπορεί να προκαλέσει και άλλες παθολογικές καταστάσεις, εκτός της οστεοπόρωσης όπως ραχίτιδα, οστεομαλακία, οστεοσκληρήνωση, οστεοπέτρωση. Η οστική πυκνότητα αυξάνεται κατά την αναπτυξιακή περίοδο της εφηβίας μέχρι να φτάσει στην κορυφαία οστική πυκνότητα, με την παύση της σκελετικής ανάπτυξης. Η κορυφαία οστική πυκνότητα διατηρείται για κάποια έτη και μετά ξεκινάει να μειώνεται. Αυτή η διαδικασία της μείωσης της οστικής μάζας αρχίζει στην ηλικία των 40 ετών, όταν η μετάβαση στην εμμηνόπαυση αρχίζει να εμφανίζεται. Μετά την εμμηνόπαυση, αρχίζει μία περίοδος ταχύτατης οστικής απώλειας, η οποία και διαρκεί 6 με 10 έτη. Μετά, η οστική απώλεια συνεχίζεται εις βάθος χρόνου μέχρι τα βαθιά γεράματα, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι πρόληψης του οστεοπορωτικού κινδύνου. Η διαμόρφωση του τρόπου ζωής είναι εξέχουσας σημασίας, αν σκεφτεί κανείς ότι, τουλάχιστον στην Ευρώπη, ακόμα δεν προβλέπεται οδηγία για χορήγηση αγωγής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, αλλά μόνο για τη θεραπεία της (European Medicine Agency, Available from http://www.ema.europa.eu/docs/eu_GB/documentlibrary/scientificguideline/2009/09/WC500003405.pdf, Accessed on September 17th 2017). Η φυσική δραστηριότητα και η διατροφή αποτελούν τις δύο σημαντικότερες παραμέτρους του τρόπου ζωής που, εάν διαμορφωθούν κατάλληλα, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης (Mendoza, N., et al 2016).

Η διατροφή, όταν συμπεριλαμβάνει επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, έχει αποδειχτεί ότι συμβάλει στην υγιή κατάσταση των οστών σε όλο το ηλικιακό φάσμα, ξεκινώντας από την παιδική ηλικία (Rizzoli, R., et al 2014).

Το ασβέστιο έχει κίριο ρόλο στην ανθρώπινη φυσιολογία. Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου οδηγεί σε μη επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας, με αποτέλεσμα πτωχή επιμετάλλωση του οστίτη ιστού και κατά συνέπεια μεγαλύτερο κίνδυνο για οστεοπόρωση και κάταγμα (Delucia, M.C., et al 2003).

Η πρόσφατη βιβλιογραφία θεωρεί ότι ο εντερικός σωλήνας απορροφάει μόνο μία μικρή ποσότητα ασβεστίου, που γενικά δεν ξεπερνάει το 35% του ασβεστίου που υπάρχει στην τροφή (Fleet, J. C., et al 2010 and Dong, X. L., 2014). Η παραθορμόνη (PTH) δρα ως αισθητήρας της πτώσης των επιπέδων του ασβεστίου στη συστηματική κυκλοφορία προάγοντας την παραγωγή καλσιτριόλης, που είναι ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D. Η Καλσιτριόλη [1,25(OH)2D3] και τα προ-φάρμακα της, Άλφα-καλσιδιόλη [1 α -hydroxyvitamin D3, 1 α (OH)D3] και



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Έντε-καλσιδόλη [1 α ,25(OH) $_2$ -2 β - (3-hydroxypropyloxy) D3], έχουν χρησιμοποιηθεί ως φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, γιατί έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνουν την οστική πυκνότητα (BMD) στο σπογγώδες οστόν, μειώνοντας τον καταγματικό κίνδυνο (Kanis, J.A., et al 2013).

Το μεγαλύτερο ποσοστό βιταμίνης D στους ανθρώπους προκύπτει από την έκθεσή τους στην ηλιακή ακτινοβολία (Holick 2007, Holick & Chen 2008 and Moan et al. 2008). Πλήθος παραγόντων μπορούν να μειώσουν την παραγωγή βιταμίνης D3 από το δέρμα, όπως το σκούρο δέρμα, η γήρανση του δέρματος, η επάλειψη με αντηλιακό, η ένδυση και άλλα (Holick 2007, Clemens et al. 1982). Πολύ λίγα τρόφιμα φυσιολογικά περιέχουν βιταμίνη D2 ή D3. Στις Η.Π.Α. και τον Καναδά το γάλα είναι εμπλουτισμένο με βιταμίνη D, όπως και μερικά ψωμιά, χυμοί, δημητριακά, γιαούρτια και τυριά (Holick 2007). Στην Ευρώπη, οι περισσότερες χώρες δεν εμπλουτίζουν το γάλα με βιταμίνη D, γιατί το 1950s, υπήρξε μία έξαρση φόβου τοξικότητας σε νεαρά παιδιά, βάσει κάποιου περιστατικού και από τότε απαγορεύτηκε βάσει νόμου ο εμπλουτισμός των τροφών με βιταμίνη D. Ωστόσο, στη Σουηδία και τη Φιλανδία τώρα εμπλουτίζουν το γάλα και σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες εμπλουτίζουν με βιταμίνη D τα δημητριακά, το ψωμί και τη μαργαρίνη (Holick 2007). Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την ομοιοστάση του ασβεστίου στον οργανισμό, για την υγεία των οστών και στο ανοσοποιητικό σύστημα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (Bikle 2009). Η ένδειξή της είναι επιβλαβής τόσο για την μητέρα, όσο και για το νεογνό, λόγω του κινδύνου οστεομαλακίας στους ενήλικες και ραχίτιδας στα παιδιά (Holick, MF 2004, Thacher et al. 2006). Πρόσφατα, η έλλειψη βιταμίνης D έχει θεωρηθεί δημόσιο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, παρόλη την μεγάλη ηλιοφάνεια σε πολλές χώρες (Holick, MF 2004, Thacher et al. 2006).

Ήδη από μία παλιά μελέτη του 1961 στις Η.Π.Α. σε ενήλικες, είχε φανεί η σημασία της βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα σε σχέση με την πρόσληψη ασβεστίου (Bischoff-Ferrari, H.A., 2009).

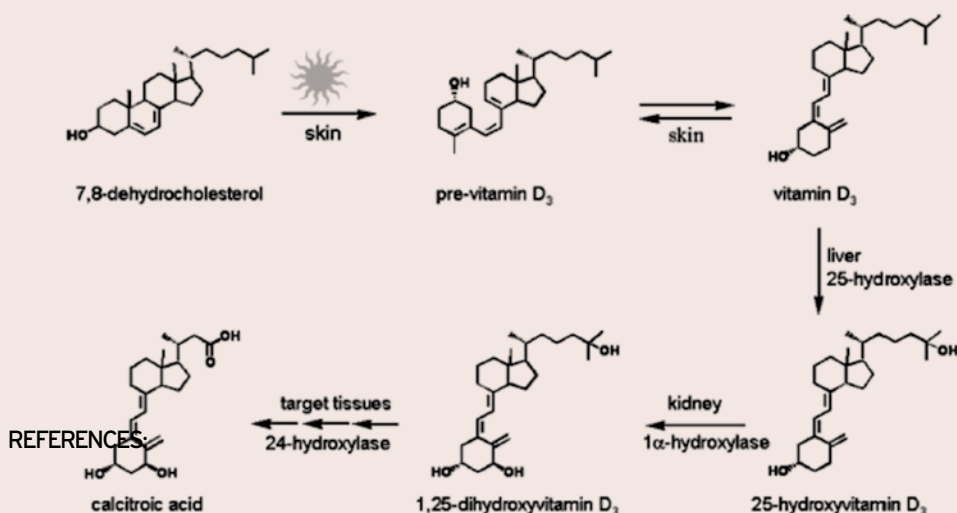
Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι πτωχή, ακόμη και όταν έχει δοθεί σε γυναίκες με διαγνωσμένη οστεοπόρωση. Σε μία διαμητική μελέτη γυναικών που έπαιρναν συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D, μόνο το 50% είχε καλή συμμόρφωση (Sanfelix-Genoves, J., et al 2009).

Πολλές κλινικές μελέτες παρουσιάζουν μη σαφή αποτελέσματα ως προς το ρόλο του ασβεστίου στη μείωση του καταγματικού κινδύνου. Πρόσφατα, η National Osteoporosis Foundation (NOF) (2016) έδειξε μείωση 15% στα συνολικά κατάγματα και 3 0% μείωση στα κατάγματα ισχίου, τόσο σε νοσηλεύόμενα, όσο και σε μη νοσηλεύόμενα άτομα (Weaver, C.M., et al 2016). Αντίθετα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση της μελέτης Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D trial (WHI-CaD) δε φάνηκε καμία δράση των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D στην απώλεια ύψους που αποτελεί κλινικό δείκτη σπονδυλικού κατάγματος (Crandall, C. J., 2016). Επιπλέον, στην κορυφαία συνάντηση των ειδικών της European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) και του International Osteoporosis Foundation (IOF) το συμπέρασμα ήταν ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου από μόνα τους δεν είναι ικανά να μειώσουν το ποσοστό των καταγμάτων, βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας (Harvey, N.C., et al 2017). Η εύνιοια από την πρόσληψη ασβεστίου έχει φανεί μόνο όταν αυτή συνοδεύεται με συμπλήρωμα βιταμίνης D, αλλά ακόμη και τότε είναι μικρή και δεν μπορεί να θεωρηθεί μέτρο που μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλο τον πληθυσμό (Harvey, N. C., et al 2017). Οι νεότερες οδηγίες για τις διατροφικές ανάγκες Ασβεστίου και Βιταμίνης D βάση του Institute of Medicine (IOM) 2011, (J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan; 96(1): 53-58), Recommended Dietary Allowances (RDAs) για τις ανάγκες $\geq 97.5\%$ του πληθυσμού είναι:

16-17 Μαρτίου 2018, Στοά Βιβλίου, Αθήνα

- Ασβέστιο 700-1300mg/dl
- Βιταμίνη D 600IU/d για ηλικίες 1-70 έτη
- Βιταμίνη D 800IU/d για ηλικίες πάνω από 71 έτη όταν έχουμε επίπεδα 25OHvitD τουλάχιστον 20ng/ml
- Βιταμίνη D 600IU/d τουλάχιστον για τις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες και δόση 1500-2000IU/d, για να διατηρήσουμε επίπεδα 25OHvitD πάνω από 30ng/ml

Διατροφικές πηγές βιτ. D	
Τρόφιμο	IU
Ρέγκα (ωμή, 30γρ)	255
Σολωμός (30γρ)	142
Σαρδέλες (30γρ.)	85
Συκώτι μοσχαρίσιο μαγ. (90γρ.)	12
Συκώτι πουλερικών μαγ. (90γρ.)	45
Κρόκος αυγού (τεμ.)	25
Γαρίδες (30γρ.)	30
Βούτυρο (1 κουτ γλυκού)	1,4
Κρέμα γάλακτος (1 κουτ σούπας)	8
Γάλα (1 λίτρο)	15-40





7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin.Endocrinol.Metab.*2009; 94:26–34.doi: 10.1210/jc.2008-1454.
- Bischoff-Ferrari et al., Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J. Bone Miner. Res.* (2009)
- Clemens TL et al., 1982 Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet*, 1982; 74–76
- Crandall, C.J. et al., Calcium plus vitamin D supplementation and height loss: findings from the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D clinical trial Menopause (2016)
- DeLucia M.C. et al., Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* (2003)
- Dong X.L. et al., Estrogen deficiency-induced Ca balance impairment is associated with decrease in expression of epithelial Ca transport proteins in aged female rats, *Life Sci.* (2014)
- Fleet J.C. et al., Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* (2010)
- Harvey N.C. et al., The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF), *Osteoporos. Int.*(2017)
- Holick M.F. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis, *Am. J. Clin. Nutr.*2004; 79:362–371.
- Holick MF 2007 Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357: 266–281
- Holick MF et al., Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008, 87: 1080S–1086S
- Kanis, J.A. et al., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF), European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* (2013)
- Melton L.J. et al., Perspective: how many women have osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* (1992)
- Moan J et al., Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci.* 2008, USA 105: 668–673
- Rizzoli, R. Nutritional aspects of bone health. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab.* (2014)
- Sanfelix-Genovés J et al., Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women. *Drugs Aging* (2009)
- Thacher T.D et al., . Nutritional rickets around the world: Causes and future directions. *Ann. Trop. Paediatr.* 2006; 26:1–16

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 60 ετών, σε εμμηνόπαυση από 8ετίας με οστεοπενία προσήλθε στο ιατρείο παραπονούμενη για αρθραλγίες, μυαλγίες και κόπωση

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με 3 παιδιά

Ατομικό ιστορικό: Αρτηριακή Υπέρταση υπό αγωγή από 8ετίας, ήπια υπερλιπιδαιμία χωρίς αγωγή, υπό δίαιτα. Λοιπό ατομικό ιστορικό ελεύθερο. **Κληρονομικό ιστορικό:** Χωρίς ιστορικό κατάγματος και από τους δύο γονείς. **Γυναικολογικό ιστορικό:** Εμμηναρχή 14 ετών, εμμηνόπαυση 52 ετών

Συνήθειες: Καπνίζει 2-3 τσιγάρα κάθε μέρα και καταναλώνει αλκοόλ περιστασιακά. Κάνει τακτική φυσική δραστηριότητα σε γυμναστήριο 3εις ώρες την εβδομάδα και μισή ώρα περπάτημα καθημερινά. Διατροφικά δεν καταναλώνει περίπου μία μερίδα γαλακτοκομικών την ημέρα λόγω του φόβου υπερλιπιδαιμίας

Κλινική εξέταση: Βάρος=70 κιλά, Ύψος 165cm και χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση

Αιματολογικός έλεγχος: Ήπια υπερλιπιδαιμία υπό δίαιτα, PTH=80, 25 OH Vit D= 11, TSH=1,5 και λοιπός έλεγχος φυσιολογικός

Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας: ΟΜΣΣ=T-score -1.5 ΑΡ ισχίο =T-score -2,3

Γυναίκα 60 ετών, με τελευταία περίοδο στα 52 έτη και οστεοπενία προσήλθε στο ιατρείο παραπονούμενη για αρθραλγίες, μυαλγίες και κόπωση. Δεν παρουσιάζει εξάψεις ή άλλα κλιμακτηριακά φαινόμενα που να περιορίζουν την ποιότητα ζωής της. Έχει τρία παιδιά και βρίσκεται σε αντι-υπερτασική αγωγή από 8ετίας λόγω ήπιας υπερτασικής διαταραχής που της εμφανίστηκε περι-κλιμακτηριακά. Παρουσιάζει ήπια υπερλιπιδαιμία ελεγχόμενη υπό δίαιτα. Χωρίς κληρονομικό ιστορικό κατάγματος και γυναικολογικού καρκίνου. Είναι παλαιά καπνίστρια αλλά καπνίζει πολύ μικρό αριθμό τσιγάρων καθημερινά. Καταναλώνει αλκοόλ περιστασιακά και αποφεύγει τα γαλακτοκομικά λόγω της ήπιας υπερλιπιδαιμίας. Έχει φυσιολογικό Δ.Μ.Σ και πολύ καλή κλινική εικόνα παρόλο που παραπονείται για κόπωση, αρθραλγίες και μυαλγίες. Κάνει τακτική φυσική δραστηριότητα σε γυμναστήριο 3εις ώρες την εβδομάδα και μισή ώρα περπάτημα καθημερινά. Παρουσιάζει υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ενώ ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος είναι φυσιολογικός

Ποιες είναι οι σκέψεις που μπορούμε να κάνουμε για αυτό το περιστατικό:

- Πρέπει να πάρουμε πλήρες ιστορικό παράλληλα με την κλινική εξέταση και να εντοπισθούν πιθανά άλλα αίτια αδυναμίας, κόπωσης της ασθενούς και να εκτιμηθούν κλινικά οι αρθραλγίες και οι μυαλγίες
- Πρόσφατος εργαστηριακός έλεγχος είναι πολύ σημαντικός
- Πρέπει να εκτιμήσουμε τον βαθμό της οστεοπενίας και στα δύο σημεία (ΟΜΣΣ+ΑΡ ισχίο) και να εντοπίσουμε τον ρυθμό οστικής απώλειας βάση των παλαιότερων μετρήσεων που αναφέρει στο ιστορικό της η ασθενής
- Να εντοπίσουμε πιθανούς παράγοντες καταγματικού κινδύνου και να προτείνουμε τις καλύτερες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις
- Η πρόληψη της οστικής απώλειας της ασθενούς βάση της διαμόρφωσης των καθημερινών συνθηκών που αναφέρει στο ιστορικό της

Ποια θεραπευτικά πλάνα μπορούμε να προτείνουμε:

- Να ξεκινήσει θεραπεία με Διφωσφονικά χωρίς συμπλήρωμα Ασβεστίου και Βιταμίνης D
- Να ξεκινήσει αγωγή μόνο με Ασβέστιο και Βιταμίνη D λόγω των πολύ χαμηλών επιπέδων της Βιταμίνης D και της πτωχής διαίτας σε γαλακτοκομικά για 1 έτος και να επανεκτιμήσουμε αμέσως μετά την οστική μάζα και στα δύο σημεία
- Να ξεκινήσει θεραπεία με Διφωσφονικά και συνδυασμό Ασβεστίου και Βιταμίνης D και να επανεκτιμήσουμε την οστική μάζα σε 2 έτη
- Να ξεκινήσουμε Δενοσομαμπίη με Ασβέστιο και Βιταμίνη D και να γίνει επανέλεγχος οστικής μάζας σε 1 έτος

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα 58 ετών με ιστορικό νεφρολιθίασης, σε εμμνόπαυση από 3ετίας, προσέρχεται με κάταγμα αριστερού καρπού και διάγνωση οστεοπενίας στην εξέταση DEXA

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με 3 παιδιά

Ατομικό ιστορικό: Ελεύθερο. **Κληρονομικό ιστορικό:** Ιστορικό κατάγματος ισχίου από την μητέρα της.

Γυναικολογικό ιστορικό: Εμμηνπαρχή 11 ετών, εμμνόπαυση 55 ετών, ήπια συμπτώματα εξάψεων τα οποία μπορεί και διαχειρίζεται **Συνήθειες:** Δεν καπνίζει και δεν καταναλώνει αλκοόλ

Δεν κάνει φυσική δραστηριότητα σε γυμναστήριο, μόνο λίγο περπάτημα καθημερινά **Δίαιτα** πτωχή σε ασβέστιο

Κλινική εξέταση: Βάρος=50 κιλά, Ύψος 165cm και χωρίς παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση

Αιματολογικός έλεγχος: PTH=90, 25 OH Vit D= 9, TSH=2,5 και λοιπός έλεγχος φυσιολογικός

Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας: ΟΜΣΣ=T-score -1.5 ΑΡ ισχίο =T-score -1,7



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Η γυναίκα αυτή προσήλθε στο τμήμα μας λόγω πρόσφατου κατάγματος στον αριστερό καρπό μετά από τραυματισμό χαμηλής βίας. Μετά από εξέταση DEXA στην οποία υποβλήθηκε για πρώτη φορά, παρουσίασε οστεοπενία τόσο στην περιοχή του AP ισχίου όσο και στην ΟΜΣΣ της σπονδυλικής στήλης. Είναι σε εμμηνόπαυση από Ζετίας με ήπια συμπτωματολογία εξάψεων οι οποίες όμως δεν επηρεάζουν την ποιότητα ζωής της και ως εκ τούτου είχε αρνηθεί να ακολουθήσει κάποια θεραπεία υποκατάστασης. Έχει ιστορικό κατάγματος ισχίου από την μητέρα της σε μεγάλη όμως ηλικία. Δεν καπνίζει, δεν καταναλώνει αλκοόλ και δεν κάνει εντατική φυσική δραστηριότητα σε γυμναστήριο. Είχε πάντα χαμηλό Δ.Μ.Σ. Περιπατάει καθημερινά περίπου 5 χιλιόμετρα και γενικά η διατροφή της είναι πτωχή σε ασβέστιο. Δεν παίρνει κάποιο συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D λόγω φόβου εξαιτίας του ιστορικού νεφρολιθίαςης

Ποιες είναι οι σκέψεις που μπορούμε να κάνουμε για αυτό το περιστατικό:

- Θα πρέπει ληφθεί πλήρες ιστορικό παράλληλα με την κλινική εξέταση της ασθενούς και να εξαιρεθούν πιθανές δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης
- Να γίνει ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος
- Να εκτιμήσουμε τον βαθμό της οστεοπενίας και στα δύο σημεία (ΟΜΣΣ+ΑΡ ισχίο) και να εντοπίσουμε τον ρυθμό οστικής απώλειας βάση παλαιότερων μετρήσεων αν αυτές υπάρχουν
- Να εντοπίσουμε του παράγοντες καταγματικού κινδύνου και αφού τους κατηγοριοποιήσουμε να προτείνουμε εξατομικευμένες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις
- Να προτείνουμε στρατηγικές πρόληψης της οστικής απώλειας

Ποια θεραπευτικά πλάνα μπορούμε να προτείνουμε;

- Να ξεκινήσει θεραπεία με Διφωσφονικά χωρίς συμπλήρωμα Ασβεστίου και Βιταμίνης D λόγω του ιστορικού νεφρολιθίαςης
- Να ξεκινήσει αγωγή μόνο με Ασβέστιο και Βιταμίνη D ανεξάρτητα του ιστορικού νεφρολιθίαςης λόγω των πολύ χαμηλών επιπέδων της Βιταμίνης D
- Να ξεκινήσει θεραπεία με Διφωσφονικά και συνδυασμό Ασβεστίου και Βιταμίνης D

Παρακολούθηση της γυναίκας υπό αντιοστεοκλαστική θεραπεία: Συνέχιση, αλλαγή ή διακοπή αγωγής;

Σταυρούλα Πάσχου

Τα διφωσφονικά και το denosumab αποτελούν τους κυρίους εκπροσώπους της αντιοστεοκλαστικής αγωγής και χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Οι συστάσεις σχετικά με τη βέλτιστη παρακολούθηση της γυναίκας υπό αντιοστεοκλαστική αγωγή θα πρέπει να δίδονται με βάση τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αγωγής, την επίδραση της πιθανής διακοπής της στον κίνδυνο κατάγματος και στα πιθανά οφέλη από τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και σε όλα τα παραπάνω που αφορούν στο νέο φάρμακο σε περίπτωση θεραπευτικής αλλαγής. Πάντοτε, οι αποφάσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται.

Η παρακολούθηση γίνεται κλινικά με αξιολόγηση για τυχόν νέα κατάγματα ή επιδείνωση παλαιότερων και εργαστηριακά με μέτρηση οστικής πυκνότητας (ΟΠ), πριν την έναρξη της αγωγής και ανά 1 με 2 έτη στη συνέχεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κρίνεται χρήσιμη και η μέτρηση οστικών δεικτών. Στην περίπτωση της αντιοστεοκλαστικής θεραπείας, σημαντική μείωση των επιπέδων τους έχει συσχετιστεί με μείωση και του καταγματικού κινδύνου. Επιτυχής θεωρείται η θεραπεία της οστεοπόρωσης όταν εμφανίζεται σταθερή ή αυξανόμενη ΟΠ και χωρίς ενδείξεις νέων καταγμάτων ή προόδου προϋπάρχοντος κατάγματος. Θα πρέπει να αξιολογηθεί η περίπτωση αλλαγής της αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα κατάγματα ή σημαντική μείωση ΟΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ένα μόνο κάταγμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν αποτελεί απόδειξη αστοχίας και ανάγκης αλλαγής αγωγής, αλλά καταδεικνύει ότι ο καταγματικός κίνδυνος είναι υψηλός.

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών και του denosumab στη μείωση των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, δεν έχει καθοριστεί ακόμη σαφώς η βέλτιστη διάρκεια χρήσης τους. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και τα άτυπα κατάγματα στο μηριαίο οστό, έχουν θέσει το ζήτημα της διακοπής της θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες μετά από μια ορισμένη περίοδο θεραπείας (drug holiday). Η περίπτωση διακοπής των διφωσφονικών θα πρέπει να συζητάται σε όλες τις ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για περισσότερο από 5 έτη με αλενδρονάτη ή 3 έτη με ζολεδρονικό οξύ ή ρισεδρονάτη. Λόγω των περιορισμένων κλινικών στοιχείων, δεν μπορούν να δοθούν ισχυρές και σαφείς επιστημονικές συστάσεις σχετικά με το χρόνο θεραπείας με ιβανδρονάτη ή denosumab. Εάν η ασθενής δεν έχει παρουσιάσει κατάγματα πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ο καταγματικός κίνδυνος είναι μικρός, συνιστάται διακοπή θεραπείας. Παρόλο που τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι πάρα πολλά, 1 με 2 έτη διακοπής για τη ρισεδρονάτη, 3 με 5 έτη διακοπής για την αλεδρονάτη και 3 με 6 έτη διακοπής για το ζολεδρονικό οξύ αποτελούν λογικές συστάσεις. Συνιστάται επανεκτίμηση του καταγματικού κινδύνου ανά 1 με 2 έτη, ειδικά σε ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα (ΟΠ), και επανέναρξη αγωγής σε περίπτωση εμφάνισης νέου οστεοπορωτικού κατάγματος ή επιδείνωσης της ΟΠ (T-score \leq -2.5). Στην περίπτωση διακοπής της αγωγής με denosumab κρίνεται απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της ασθενούς λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης νέων (σπονδυλικών) καταγμάτων, όπως καταδεικνύεται από την πρόσφατη βιβλιογραφία. Σχετικά με την επανέναρξη αγωγής, τα διφωσφονικά αποτελούν την κύρια επιλογή, αλλά και άλλες κατηγορίες, όπως denosumab, περιπαράτιδη



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

και εκλεκτικοί ενεργοποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs), ανάλογα φυσικά και με τις λοιπές ενδείξεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- *Anagnostis P, Paschou SA, Mintziou G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, Mueck A, Pérez-Lopez FR, Rees M, Senturk L M, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Trémollieres FA, Goulis DG. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas. 2017;101:23-30.*
- *Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. Endocr Pract. 2016;22(Suppl 4):1-42.*
- *Tsourdí E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guagabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone 2017;105:11-17.*
- *Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhon MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1871-80.*

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 61 ετών προσέρχεται στο ενδοκρινολογικό ιατρείο λόγω αναφερόμενης οστεοπόρωσης από 8ετίας. Λαμβάνει έκτοτε αλεδρονάτη 70 mg ανά εβδομάδα καθώς και συμπλήρωμα ασβεστίου/βιταμίνης D (500 mg/400 iu) άπαξ ημερησίως. Αναφέρει ότι επαναλαμβάνει μέτρηση οστικής πυκνότητας σε ισχίο και ΟΜΣΣ ανά έτος και προσκομίζει τις πρόσφατες μέτρησεις, όπου T score ισχίου είναι -1.6 και T score ΟΜΣΣ είναι -1.4. Δεν έχει υποστεί ποτέ κάταγμα στο παρελθόν. Από το λοιπό ιστορικό της, αναφέρει εμμηνόπαυση στα 51 έτη, δυσλιπιδαιμία σε αγωγή με ροσουβαστατίνη 10 mg ημερησίως από 5ετίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε αγωγή με μετφορμίνη 850 mg dis ημερησίως από 3ετίας. Καπνίζει 10 τσιγάρα ημερησίως τα τελευταία 20 έτη, ενώ πίνει 1 με 2 ποτήρια κρασί την ημέρα τα τελευταία 10 έτη. Είναι υπέρβαρα (BMI 29 kg/m²) με κεντρική παχυσαρκία και παρουσιάζει ΑΠ 143/95 mmHg. Από τον συμπληρωματικό εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει HbA1c 7.1%, LDL-cholesterol 120 mg/dl, triglycerides 196 mg/dl, 25(OH)D 11 ng/ml, Ca 9.8 mg/dl, PTH 99 pg/ml. Στη γυναίκα αυτή θα συστήσουμε:

- 1) Αλλαγή του τρόπου ζωής με σταδιακή απώλεια βάρους (5-10% του παρόντος), μεσογειακή διατροφή πλούσια και σε ξηρούς καρπούς, μείωση πρόσληψης υδατανθράκων, ημερήσια πρόσληψη γαλακτομικών χωρίς όμως υψηλά λιπαρά, περιορισμό του αλατιού, περιορισμό του αλκοόλ, διακοπή καπνίσματος και άσκηση 150 λεπτά την εβδομάδα τουλάχιστον, ιδανικά έντονο περπάτημα που είναι ευεργετικό για την οστική υγεία αλλά και για τις λοιπές μεταβολικές παραμέτρους.
- 2) Διακοπή του συμπληρώματος ασβεστίου/βιταμίνης D, θεραπεία φόρτισης με χοληκαλσιφερόλη 4.000 iu ημερησίως για 8 εβδομάδες και επανέλεγχο των επιπέδων για πιθανή συνέχιση με θεραπεία συντήρησης (1.200 iu ημερησίως).
- 3) Διακοπή της θεραπείας με αλεδρονάτη (drug holiday), κλινική επανεκτίμηση σε 1 έτος και επανεκτίμηση με μέτρηση ΟΠ ισχίου σε 2 έτη.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα 58 ετών προσέρχεται στο ενδοκρινολογικό ιατρείο λόγω οστεοπόρωσης γνωστής από 3ετίας. Λαμβάνει denosumab ανά 6μνο από τη διάγνωση, καθώς και συμπλήρωμα ασβεστίου/βιταμίνης D (500 mg/400 iu) άπαξ ημερησίως. Προσκομίζει την πρώτη μέτρηση ΟΠ στην ΟΜΣΣ όπου T score -2.6 και την πρόσφατη όπου T score ΟΜΣΣ -3.1. Έχει υποστεί 2 σπονδυλικά κατάγματα το τελευταίο έτος, επιβεβαιωμένα και ακτινογραφικά. Από το λοιπό ιστορικό της, αναφέρει εμμηνόπαυση στα 52 έτη, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και υποθυρεοειδισμό σε αγωγή με λεβοθυροξίνη 100 μg ημερησίως από 20ετίας, χωρίς όζους θυρεοειδούς. Καπνίζει 20 τσιγάρα ημερησίως τα τελευταία 25 έτη, ενώ πίνει 1 με 2 ποτήρια κρασί την ημέρα τα τελευταία 15 έτη. Είναι νορμοβαρής (BMI 23 kg/m²) και έχει φυσιολογική ΑΠ 125/78 mm Hg. Από τον συμπληρωματικό εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει TSH 0.29 mIU/l, 25(OH)D 15 ng/ml, Ca 9 mg/dl, PTH 101 pg/ml. Στη γυναίκα αυτή θα συστήσουμε:

- 1) Ημερήσια πρόσληψη γαλακτομικών, μεσογειακή διατροφή πλούσια και σε ξηρούς καρπούς, περιορισμό του αλκοόλ, διακοπή καπνίσματος και άσκηση 150 λεπτά την εβδομάδα τουλάχιστον, ιδανικά έντονο περπάτημα, ποδήλατο ή κολύμβηση.
- 2) Διακοπή του συμπληρώματος ασβεστίου/βιταμίνης D, θεραπεία φόρτισης με χοληκαλσιφερόλη 4.000 iu ημερησίως για 8 εβδομάδες και επανέλεγχο των επιπέδων για πιθανή συνέχιση με θεραπεία συντήρησης (1.200 iu ημερησίως).
- 3) Ελάττωση της δόσης αγωγής με λεβοθυροξίνη σε 75 μg ημερησίως με σκοπό τη σωστή υποκατάσταση ως ενδείκνυται, αλλά και την προστασία της οστικής υγείας, και επανέλεγχο με TSH σε 8 εβδομάδες.
- 4) Αλλαγής της αγωγής με denosumab λόγω θεραπευτικής αστοχίας. Καταλληλότερη εναλλακτική η συνέχιση θεραπείας με διφωσφονικά, ιδανικά αλεδρονάτη ή ρισεδρονάτη από του στόματος. Κλινική εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους σε 1 έτος και μέτρηση ΟΠ στην ΟΜΣΣ σε 1 με 2 έτη.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Κλινική αντιπαράθεση: Αντιοστεοκλαστική θεραπεία κατά την περιεμμηνόπαυση: Ναι.

Μπέγκας Δημήτριος

Ως περιεμμηνόπαυση ορίζεται η περίοδος μετάβασης από τους τακτικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους στην εμμηνόπαυση. Χαρακτηρίζεται από ακατάστατους, συνήθως ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Σύμφωνα με τα στάδια που δημοσιεύθηκαν το 2012 από το Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10, διακρίνεται σε ξεχωριστές κλινικές φάσεις που είναι οι παρακάτω [1]:

- 1) Όψιμη αναπαραγωγική περίοδος (Φάσεις -3β & -3α).
- 2) Πρώιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -2).
- 3) Όψιμη προεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση -1).
- 4) Πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάσεις +1α, +1β, +1γ).
- 5) Όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος (Φάση +2).

Η έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας στην περιεμμηνόπαυση έχει σοβαρές επιπτώσεις στη σκελετική υγεία και θεωρείται το έναυσμα μιας διαδικασίας που θα οδηγήσει μία στις δύο γυναίκες λευκής φυλής να υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Μέχρι σήμερα το ενδιαφέρον της πλειοψηφίας των επιστημονικών μελετών σχετικά με το μεταβολισμό των οστών, στρέφεται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και πολύ λίγες εστιάζουν στις μεταβολές που συμβαίνουν στην περιεμμηνόπαυση [2].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετρήσεων της οστικής πυκνότητας κατά την περίοδο μετάβασης στην εμμηνόπαυση, παρατηρείται πρώιμη και συνεχώς αυξανόμενη οστική απώλεια, κυρίως στην περιοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Η απώλεια αυτή αυξάνεται 1-2 χρόνια πριν την εμμηνόπαυση, ταυτόχρονα με την αύξηση της χρονικής διάρκειας αμηνόρροιας, που χαρακτηρίζει την όψιμη φάση της προεμμηνοπαυσιακής περιόδου. Σε αυτή τη φάση, σημαντική είναι επίσης η συμβολή παραγόντων όπως το χαμηλό σωματικό βάρος και η φυλή/εθνικότητα. Η μεγαλύτερη απώλεια οστού συμβαίνει τον τελευταίο χρόνο πριν την εμμηνόπαυση και τα 2 πρώτα χρόνια μετά από αυτή. Χαμηλότερος ρυθμός οστικής απώλειας ακολουθεί τα επόμενα 1-7 χρόνια [2].

Πριν τη λήψη οποιασδήποτε απόφασης για πρόληψη ή θεραπεία, πρέπει να προηγηθεί ένας σωστά οργανωμένος έλεγχος των ασθενών. Το ιστορικό, οι κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις (βασικές αλλά και εξειδικευμένες ανάλογα με τις ενδείξεις) και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA), συμβάλλουν σημαντικά σε αυτόν. Παρόλα αυτά σήμερα υπάρχουν πιο εξειδικευμένα εργαλεία υπολογισμού κινδύνου ανάπτυξης οστεοπορωτικού κατάγματος. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο από αυτά είναι ο αλγόριθμος FRAX. Μπορεί να υπολογίσει τη 10-ετή πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος και κατάγματος του ισχίου, λαμβάνοντας υπόψιν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, το ατομικό ιστορικό κατάγματος ευθραυστότητας, το οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, η μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και οποιαδήποτε άλλη αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Το Trabecular bone Score (TBS), αποτελεί δείκτη της μικροαρχιτεκτονικής του υπό εξέταση οστού και εκτιμάται ύστερα από επεξεργασία των εικόνων οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης με τη μέθοδο DEXA. Είναι ένα ξεχωριστό και ιδιαίτερα σημαντικό εργαλείο εκτίμησης καταγματικού κινδύνου, όταν συσχετίζεται με τιμές οστικής πυκνότητας και κλινικούς παράγοντες

κινδύνου για κάταγμα. Το πρόβλημα είναι ότι η τεχνική αυτή δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα μηχανήματα μέτρησης οστικής πυκνότητας [3].

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν καθιερωθεί επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και αντιμετώπιση της οστικής απώλειας και των συνοδών προβλημάτων που απορρέουν από αυτή, στην περίοδο της περιεμμηνόπαυσης. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος ευθραυστότητας και σε αυτούς όπου ενδείκνυται αντιοστεοπορωτική αγωγή, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται. Υποψήφιοι είναι αυτοί που παρουσιάζουν χαμηλή οστική πυκνότητα, &/ή κατάγματα ευθραυστότητας, 2-παθείς αιτιολογικούς παράγοντες για ελαττωμένη οστική πυκνότητα, ή αποδεδειγμένη αύξηση οστικής απώλειας. Πρωτίστως πρέπει να αντιμετωπίζονται τα 2-παθή αίτια και παράλληλα να λαμβάνονται και άλλα μέτρα, όπως η κάλυψη των ελλείψεων βιταμίνης D, ασβεστίου και πρωτεϊνών, η χορήγηση αντιοστεοκλαστικής αγωγής, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, η διακοπή του καπνίσματος και ο περιορισμός της λήψης αλκοόλ (Πίνακας 1), [2].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	
ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	Αντιμέτωση 2-παθών αιτίων (αν υπάρχουν).
ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	Ca: (1000-1200 mg/24h) <ul style="list-style-type: none"> • Μέσω διατροφής και σκευασμάτων (κυρίως σε ομάδες με ελαττωμένη πρόσληψη) • Vit D: (600-800 IU/24h) • 25-OH-D3 > 30 ng/ml • ↑ δοσολογίας σε παθήσεις δυσαπορρόφησης
	Τρόπος ζωής: <ul style="list-style-type: none"> • Φυσική δραστηριότητα (αεροβική γυμναστική, ασκήσεις με βάρη, αντιστάσεις, έκτασης, ισορροπίας & αποφυγής πτώσεων) • Διακοπή καπνίσματος • Περιορισμός αλκοόλ (< 3 ποτά/24h) • BMI > 19 Kg/m² • Περιορισμός πρόσληψης αλατιού
	Αντιοστεοπορωτικά (αντιοστεοκλαστικά): <ul style="list-style-type: none"> • Διφωσφονικά • Οιστρογόνα • SERM's

Τα διφωσφονικά έχουν ένδειξη στη θεραπεία της 2-παθούς αλλά και της ιδιοπαθούς περιεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Χορηγούνται από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε αντένδειξη για λήψη από το στόμα (π.χ. διαταραχές ΓΕΣ, δυσαπορρόφηση). Επειδή η μέγιστη διάρκεια θεραπείας με αυτά είναι 10 χρόνια, πρέπει να χορηγούνται με σύνεση (έλεγχος κέρδους/ζημίας - διατήρηση εφεδρειών για το μέλλον) και ως τελική λύση σε σοβαρές περιπτώσεις, σε αποτυχία ή αντένδειξη άλλων αντιοστεοκλαστικών. Στην περιεμμηνόπαυση υπάρχει μεν ελάττωση της γονιμότητας, αλλά η σύλληψη είναι πάντα πιθανή. Η χορήγηση διφωσφονικών απαιτεί ενημέρωση των ασθενών για λήψη μέτρων αντισύλληψης και αποτελεί αντένδειξη σε περίπτωση επιθυμίας τεκνοποίησης με φυσιολογικό ή τεχνητό τρόπο [2].



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Τα οιστρογόνα έχουν ευεργετική δράση στον οστικό μεταβολισμό. Στην τυποποιημένη δοσολογία μειώνουν την επίπτωση καταγμάτων ευθραυστότητας, ενώ σε χαμηλή δόση βελτιώνουν την οστική πυκνότητα και τους δείκτες οστικής εναλλαγής. Πριν χορηγηθούν πρέπει να προηγείται υπολογισμός οφέλους/κινδύνου (παράμετροι: κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων / καρδιακού ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου, διηθητικού κακίνου του μαστού). Χορηγούνται σε συνδυασμό με προγεσταγόνο ή βαζεδοξифαίνη, στη μικρότερη δραστική δόση, για το μικρότερο αναγκαίο χρονικό διάστημα [4].

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων SERMs, αποτελούν καλή επιλογή στα αρχικά στάδια της εμμηνόπαυσης, σε περίπτωση αντένδειξης για ορμονική θεραπεία ή σε διακοπή της και ανάγκη για προληπτική αντι-οστεοπορωτική αγωγή, όπως επίσης και σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη Καρδιακού και ταυτόχρονο κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα. Δεν αυξάνουν τον κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακής κοιλιακής αιμόρροιας. Είναι αποτελεσματικοί στη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων, αν και η αποτελεσματικότητά τους στα μη σπονδυλικά κατάγματα είναι αβέβαιη. Κυρίως χρησιμοποιούνται η ραλοξифαίνη και βαζεδοξифαίνη. Τελευταία, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν προκύψει από το συνδυασμό χορήγησης βαζεδοξифαίνης και συνεζευγμένων οιστρογόνων [5].

Συμπερασματικά η χορήγηση αντιοστεοκλαστικής θεραπείας κατά την περιεμμηνόπαυση είναι θεμιτή σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα ευθραυστότητας και απαιτείται αντιοστεοπορωτική αγωγή. Σε κάθε περίπτωση η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Harlow SD, Gass M, Hall J, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4): 387-395.
2. Lo JC, Burnett-Bowie SM, Finklestein JS. Bone and the Perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):503-517.
3. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948.
4. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-155.
5. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas*. 2015;80(1):52-57.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 50 ετών με αραιομηνόρροια και αμφοτερόπλευρο κάταγμα πηχεοκαρπικών.

Γυναίκα 50 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω αμφοτερόπλευρου κατάγματος πηχεοκαρπικών μετά από πτώση εξ' ιδίου ύψους. Αντιμετωπίστηκε με κλειστή ανάταξη και τοποθέτηση πηχεοκαρπικού νάρθηκα άμφω. Παραπέμφθηκε στο ιατρείο οστεοπόρωσης για έλεγχο.

Κοινωνικό Ιστορικό: Άγαμη μητέρα με 1 παιδί. Εργαζόμενη σε νυχτερινό κέντρο διασκέδασης την τελευταία 15-ετία. Ατομικό Ιστορικό: Κατάθλιψη (λαμβάνει Φλουοξετίνη – SSRI), οστικά άλγη, καπνίστρια (30 τσιγάρα/24-ωρο), λήψη αλκοόλ (>3 ποτά/24-ωρο), ελλιπής διατροφή με γαλακτοκομικά, βάρους: 45Kg, ύψος: 157cm, BMI: 18,26.

Κληρονομικό Ιστορικό: Μητέρα με υποκεφαλικό κάταγμα μηριαίου σε ηλικία 79 ετών.

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηνарχή σε ηλικία 10 ετών. Τον τελευταίο χρόνο παρουσιάζει διαταραχές κύκλου με λιγότερη ποσότητα αίματος κάθε 2-3 μήνες. Η τελευταία περίοδος ήταν πριν 3 μήνες.

Αιματολογικός & Βιοχημικός Έλεγχος: Γενική αίματος κ.φ., Ασβέστιο: 9,0mg/dl, Φώσφορος: 3,5mg/dl, αλβουμίνη: 3,6g/dl, ALP: 92U/L, 25-OH-D3: 17ng/ml, PTH: 52pg/ml, Ca ούρων 24-ώρου: 98mg(Νούρων = 2200ml).

Οστική Πυκνότητα (DEXA): BMD αυχένα μηριαίου (HOLOGIC): 0,524g/cm² (T-Score: -2,8). **FRAX:** 10-ετής πιθανότητα για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα: 23, και για κάταγμα ισχίου: 12. **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:** 1) Αλενδρονάτη 70mg/εβδομάδα, 2) Ασβέστιο 1000mg/24-ωρο, 3) Χοληκαλσιφερόλη 2000IU/24-ωρο, 4) Διακοπή καπνίσματος, 5) Διακοπή ή ελάτπωση λήψης αλκοόλ, 6) Διατροφή πλούσια σε γαλακτοκομικά και πρωτεΐνη, 7) Φυσική δραστηριότητα. **ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ:** Εργαστηριακός σε 6 μήνες, DEXA σε 1 έτος.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα 51 ετών με σπονδυλικό κάταγμα, ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή και αραιομνόρροια.

Γυναίκα 51 ετών, παραπέμφθηκε στο ιατρείο οστεοπόρωσης για έλεγχο, ύστερα από πτώση σε κλίμακα και κάταγμα του Θ11 σπονδύλου. Πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή. Η τελευταία έμμηνος ρύση ήταν πριν 5 μήνες.

Κοινωνικό Ιστορικό: Έγγαμη με δύο παιδιά. **Ατομικό Ιστορικό:** Ρευματοειδής αρθρίτιδα διαγνωσμένη από 4-ετίας. Μέχρι στιγμής έχει αλλάξει διάφορα θεραπευτικά σχήματα που κατά καιρούς περιλάμβαναν κορτικοστεροειδή. Τους τελευταίους 5 μήνες λαμβάνει ινφλιξιμάμπη μαζί με πρεδνιζολόνη 5mg/24-ωρο. Καπνίστρια (15-20 τσιγάρα/24-ωρο), δεν πίνει αλκοόλ, ελλιπής διατροφή με γαλακτοκομικά, βάρος: 55Kg, ύψος: 160cm, BMI: 21,48.

Κληρονομικό Ιστορικό: Η μητέρα επίσης πάσχει από οστεοπόρωση και έχει υποστεί διατροχαντήριο κάταγμα μηριαίου σε ηλικία 76 ετών.

Γυναικολογικό Ιστορικό: Εμμηνарχή σε ηλικία 10 ετών. Τον τελευταίο 1,5 χρόνο παρουσιάζει ποικίλης διάρκειας κύκλους και διαστήματα αμννόρροιας μεγαλύτερα των 2 μηνών. Ήπιες εξάψεις και κοιλιακή ξηρότητα. Τελευταία περίοδος πριν 5 μήνες.

Αιματολογικός & Βιοχημικός Έλεγχος: Γενική αίματος κ.φ., Ασβέστιο: 9,5mg/dl, Φώσφορος: 4,0mg/dl, αλβουμίνη: 4,2g/dl, ALP: 74U/L, 25-OH-D3: 21ng/ml, PTH: 50pg/ml, Ca ούρων 24-ώρου: 112mg(Νούρων = 1900ml).

Οστική Πυκνότητα (DEXA): BMD ΟΜΣΣ[Ο1-Ο4], (HOLOGIC): 0,743g/cm² (T-Score: 2,7), BMD αυχένα μηριαίου (HOLOGIC): 0,524g/cm² (T-Score: -2,8). **FRAX:** 10-ετής πιθανότητα για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα: 36, και για κάταγμα ισχίου: 17. **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:** 1) Αλενδρονάτη 70mg/εβδομάδα, 2) Ασβέστιο 1000mg/24-ωρο, 3) Χοληκαλσιφερόλη 2000IU/24-ωρο, 4) Διακοπή καπνίσματος, 5) Διατροφή πλούσια σε γαλακτοκομικά και πρωτεΐνη, 7) Φυσική δραστηριότητα, 8) Επανεξέταση της δόσης χορήγησης των κορτικοστεροειδών και μείωσή τους στο ελάχιστο απαραίτητο, ή αν γίνεται αντικατάστασή τους καλύτερα. **ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ:** Εργαστηριακός σε 6 μήνες, DEXA σε 1 έτος.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

«Κλινική αντιπαράθεση: Αντιοστεοκλαστική θεραπεία κατά την περιεμμηνόπαυση: Όχι»

Μελοπομένη Πέππα

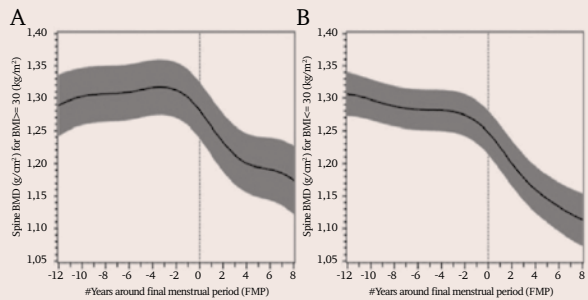
Η μείωση της ωθηκικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της μετάβασης από την περιεμμηνόπαυση στην εμμηνόπαυση έχει δυσάρεστες συνέπειες στην οστική μάζα και τον οστικό μεταβολισμό. Αν και η συσχέτιση αυτή έχει επαρκώς μελετηθεί στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, λιγότερα δεδομένα αφορούν την φάση της περιεμμηνόπαυσης.

Η περιεμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απώλεια οστού.

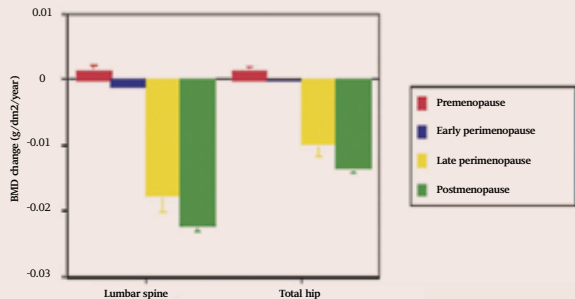
Προοπτικές μελέτες έδειξαν μείωση της οστικής μάζας ιδιαίτερα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κατά την φάση της παρατεταμένης αμηνόρροιας, 1-2 έτη πριν, 2 έτη μετά την τελευταία έμμηνο ρύση ενώ μικρότερη μείωση παρατηρείται μέχρι και 7 έτη αργότερα (Εικ. 2). Η ετήσια απώλεια οστικής μάζας υπολογίζεται σε 1.8-2.3% στην οσφυϊκή μοίρα και 1-1.4% στο ισχίο (Εικ. 1). Σε αντίθεση με την μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού στην περιεμμηνόπαυση.

Η μείωση των οιστρογόνων, η αύξηση της FSH, και πιθανά οι inhibins A, B, η activin, η μείωση της προγεστερόνης συμβάλλουν στην απώλεια της οστικής μάζας. Το βάρος του σώματος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα απώλειας της οστικής μάζας. Υπολογίζεται ότι οι λεπτόσωμες γυναίκες έχουν 35-50% μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας συγκριτικά με τις παχύσαρκες.

Το χαμηλό βάρος σώματος, το ιστορικό κατάγματος, το κάπνισμα, χρόνια νοσήματα και η μη χρήση ορμονικής υποκατάστασης θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου κατάγματος.



Εικ. 1. Μεταβολή της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και το ισχίο στην περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο (Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2155-62.)



Εικ. 2. Η ετήσια μεταβολή της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και το ισχίο στην περιεμμηνόπαυση (Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:861-8.)

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον πληθυσμό που πρέπει να ελέγχεται ή την θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης στην φάση της περιεμμηνόπαυσης. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας και του FRAX score πρέπει να γίνεται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου (π.χ. χαμηλό βάρος σώματος, χρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών, καρκίνος μαστού).

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις όπως ισορροπημένη δίαιτα, άσκηση, διακοπή του καπνίσματος, αποφυγή αλκοόλ, μέτρα πρόληψης των πτώσεων, επαρκής κάλυψη ασβεστίου και βιταμίνης D.

Στην περίπτωση οστεοπόρωσης ή υψηλού κινδύνου κατάγματος, συστήνεται αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Η χορήγηση διφωσφονικών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή για τον πιθανό κίνδυνο εγκυμοσύνης και ανεπιθύμητης έκθεσης του εμβρύου. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ραλοξιφαίνης στην πρόληψη σπονδυλικού και μη σπονδυλικού κατάγματος. Λαμβάνοντας δε υπ' όψιν την αρνητική επίδραση της ραλοξιφαίνης στην οστική μάζα στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στην περιεμμηνόπαυση. Η χορήγηση οιστρογόνων με ή χωρίς προγεσταγόνο (στην περίπτωση υστερεκτομής) αποτελεί θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων αλλά θα πρέπει προσεκτικά να χορηγούνται όταν στόχος είναι η διόρθωση της οστικής μάζας και του οστικού μεταβολισμού.

Η θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών στην φάση της περιεμμηνόπαυσης θα πρέπει να εξατομικεύεται αυστηρά και να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κόστους.

Τονίζεται η ανάγκη περαιτέρω μελετών με στόχο την ανάδειξη τόσο των ποσοτικών όσο και των ποιοτικών μεταβολών των οστών στην φάση της περιεμμηνόπαυσης, των παθογενετικών μηχανισμών, την συμβολή αυτής της χρονικής περιόδου στον κίνδυνο κατάγματος και την θέσπιση διαγνωστικού και θεραπευτικού αλγορίθμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- *Joan C. Lo, Sherri-Ann M. Burnett-Bowie, Joel S. Finkelstein. Obstet Gynecol Clin N Am 38 (2011) 503–517*
- *Onur Guralp. Maturitas 79 (2014) 476–480*
- *Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2155–62*
- *Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:861–8*



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

16-17 Μαρτίου 2018, Στοά Βιβλίου, Αθήνα

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα 43 ετών, αιτιάται διαταραχές της εμμηνού ρύσης από 8μήνου του τύπου της αμηνόρροιας από 5μήνου. Υποβάλλεται σε έλεγχο λόγω επιθυμίας γονιμοποίησης. Αντικειμενικά διαπιστώθηκε ήπια αύξηση της ΑΠ (146/90 mm Hg, 88σφ/λεπτό), φυσιολογική θερμοκρασία σώματος και BMI 32Kg/m². Από το ατομικό αναμνηστικό σημειώνεται ότι πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα και λαμβάνει αγωγή με γλυκοκορτικοειδή από 10ετίας.

Διερεύνηση: Τιμές γοναδοτροφινών, οιστραδιόλης. Έλεγχος ασβεστίου, βιταμίνης D. Έλεγχος δεικτών οστικού μεταβολισμού (οστεοβλαστικών, οστεοκλαστικών). Μέτρηση οστικής πυκνότητας. Γενική αίματος, γενικός βιοχημικός έλεγχος (μεταβολικό προφίλ).

Διάγνωση: Γυναίκα στην φάση της περιεμμηνόπαυσης, με οστεοπόρωση, ανεπάρκεια βιταμίνης D, χαμηλά επίπεδα Ca.

Θεραπεία: Υποκατάσταση με σκευάσματα ασβεστίου, βιταμίνης D. Διφωσφονικά?-

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα 46 ετών, αιτιάται διαταραχές της εμμηνού ρύσης από 5μήνου του τύπου της αμηνόρροιας από 3 μήνου, εξάψεις, και διαταραχές της διάθεσης. Ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου μαστού υπό αναστολέα αρωματάσης. Αντικειμενικά διαπιστώθηκε ήπια αύξηση της ΑΠ (146/90 mm Hg, 88σφ/λεπτό), φυσιολογική θερμοκρασία σώματος και BMI 32Kg/m².

Διερεύνηση: Τιμές γοναδοτροφινών, οιστραδιόλης. Έλεγχος ασβεστίου, βιταμίνης D. Έλεγχος δεικτών οστικού μεταβολισμού (οστεοβλαστικών, οστεοκλαστικών). Μέτρηση οστικής πυκνότητας. Γενική αίματος, γενικός βιοχημικός έλεγχος (μεταβολικό προφίλ).

Διάγνωση: Γυναίκα στην φάση της περιεμμηνόπαυσης, με οστεοπόρωση, και κλιμακτηριακά συμπτώματα.

Θεραπεία: Υποκατάσταση με σκευάσματα ασβεστίου, βιταμίνης D. Ορμονική υποκατάσταση (οιστρογόνα και προγεστερόνη) –ραλοξιφαίνη?

EMAS SCHOOL 2018

Managing ovarian aging in
the context of chronic disease



Customizing Menopausal Hormone Therapy (MHT) in the context of bone disease

Dimitrios Goulis

1. Pathophysiology of bone loss

Bone remodeling is the process by which old bone is replaced by new bone. This process consists of five main phases:

- **Activation phase:** Osteoclasts are recruited to the surface of the bone.
- **Resorption phase:** Osteoclasts generate an acidic environment at the surface of the bone, resorbing the mineral content of the bone.
- **Reversal phase:** Osteoclasts undergo apoptosis; osteoblasts are recruited to the bone surface.
- **Formation phase:** Osteoblasts deposit collagen; the latter is mineralized in order to form new bone.

During menopause, estrogen deficiency results in increased osteoclastic activity without a corresponding increase in osteoblastic activity. As the amount of bone resorbed is greater than the amount deposited, the net result is bone loss ("uncoupling"). The cellular changes that occur in an estrogen deficiency state are presented in Figure 1.

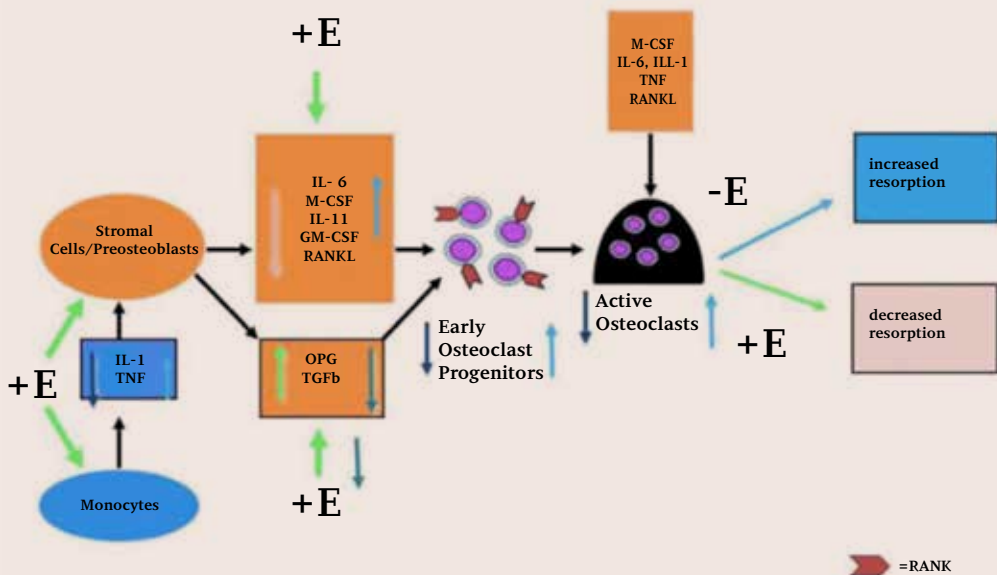


Figure 1. Cellular changes that occur in an estrogen deficiency state. + E depicts effects in presence of estrogen; - E depicts effects in absence of estrogen. Estrogen decreases osteoclastogenesis and increases osteoclast apoptosis. Estrogen reduces osteoclastogenesis by suppressing Interleukin 1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor (TNF) and increasing the sensitivity of stromal cells/preosteoblasts to IL-1, thus suppressing macrophage colony stimulating factor (MCSF), RANKL and IL-6. In addition, estrogen stimulates the production of osteoprotegerin

(OPG), a potent inhibitor of osteoclastogenesis. Estrogen also reduces the responsiveness of osteoclast precursors to RANKL and promotes osteoclastic apoptosis, thus reducing osteoclast lifespan. This effect appears to be mediated by transforming growth factor (TGF)- β (Source: Gallagher JC and Harsha Tella S. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:155–170).

2. Change in bone mineral density with age

Peak bone mass is achieved in the mid-twenties for spine and hip. At menopause there is a rapid acceleration in bone loss that starts one year before menopause and continues for another three years before de-accelerating. The average decrease in BMD during the menopausal transition is about 10%. A percentage of 25% percent of postmenopausal women are classified as fast bone losers, as defined by rates of bone loss and bone resorption markers. As the average age of the menopause is 51 years, an untreated early menopause (e.g. at the age of 41 year) would “age” the bone 10 years earlier. Thus, 15 – 20% of women in the early sixties have vertebral fractures as an effect of early menopause on bone.

3. Osteoporosis

Osteoporosis is characterized by decreased bone strength that predisposes to an increased risk of fracture. Bone density is measured in by dual energy absorptiometry (DXA). As it declines with age, by the age of 70 years, bone mass has decreased by 30 - 40%. The prevalence of osteoporotic fractures rises from 4% in women at age 50 - 59 years to 52% of women age > 80 years. For a white American woman at the age of 50 years, the risk of suffering an osteoporotic fracture in her remaining lifetime is 40%, with 67% of the fractures occurring after age 75.

Clinical risk factors for an osteoporotic fracture

- Advance age
- Previous fracture
- Therapy with glucocorticoids
- Parental history of hip fracture
- Low body weight
- Current cigarette smoking
- Excessive alcohol consumption
- Rheumatoid arthritis
- Secondary osteoporosis

Source: Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16:581.

The World Health Organization (WHO) has established the following diagnostic guidelines for osteoporosis (T score refers to standard deviations above or below that of a young adult reference population):

- Normal: T-score + 2.5 to -1.0.
- Osteopenia: T-score from -1.0 to -2.5.
- Osteoporosis: T-score below -2.5.
- Established osteoporosis: Fragility fracture, independent of T score.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

16-17 Μαρτίου 2018, Στοά Βιβλίου, Αθήνα

4. Management of osteoporosis

The main pharmacologic therapies for postmenopausal osteoporosis are presented in Table 2.

(Modified from: Gallagher JC and Harsha Tella S. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 155-70).

Table 2. Therapies for osteoporosis	
Drug	Clinical remarks
HRT	<ul style="list-style-type: none">• Prevents vertebral, hip and non-vertebral fractures• Not recommended for osteoporosis prevention (as main indication)• Consider benefits versus risk• May be appropriate for osteoporosis prevention, when it is already being used for the management of menopausal symptoms
Alendronate oral Risedronate oral	<ul style="list-style-type: none">• Prevents vertebral, non-vertebral, and hip fractures• Decreased vertebral fracture risk in glucocorticoid-induced osteoporosis
Ibandronate oral	<ul style="list-style-type: none">• Prevents spinal fractures
Raloxifene oral	<ul style="list-style-type: none">• Reduces the incidence of vertebral fractures• Considered for women who are unable to tolerate bisphosphonates and have no history of thromboembolic disease• May increase the risk of venous thromboembolic disease and stroke
Denosumab sc	<ul style="list-style-type: none">• Prevents vertebral, non-vertebral, and hip fractures
Teriparatide sc	<ul style="list-style-type: none">• Prevents vertebral and non-vertebral fractures• May be beneficial in glucocorticoid-induced osteoporosis• Cost and need for daily subcutaneous injection may limit use• Maximum lifetime exposure is 24 months• Consider anti-resorptive therapy after completing treatment course

SUGGESTED READING:

20 key papers for the management of post-menopausal osteoporosis

- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166:869-75.
- Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13:501-5.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-39.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-7.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:1729-38.
- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289:2525-33.
- Harris ST, Eriksen EF, Davidson M. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:626-31.

- Black DM, Cummings SR, Karf DB, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996; 348: 1535–1541. [PubMed: 8950879]
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444.
- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23:351-63.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756.
- Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483-92.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326.
- Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24:726.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
- Eastell R, Nagase S, Ohyama M, et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1303.



Customizing Menopausal Hormone Therapy (MHT) in the context of bone disease

Irene Lambrinoudaki

Osteoporosis is one of the major consequences of menopause. The principal cause is estrogen deprivation. Estrogens influence the function of osteocytes, osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling compartments of the skeleton (Khosla et al, 2012). The net effect of estrogen action is the maintenance of bone formation and the decrease of bone resorption (Figure 1).

Postmenopausal osteoporosis is caused by many pathophysiologic pathways. Estrogen decline leads to an increase of RANKL and a decrease of osteoprotegerin (OPG) production by the osteoblasts which augment osteoclast differentiation and activity. In parallel, estrogen deprivation decreases bone formation. Beyond menopause, aging is associated with reduced physical activity, sarcopenia, vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism, processes that independently contribute to bone loss and deterioration of bone architecture. The final consequence is low-trauma fractures (Davis et al, 2015) (Figure 2).

Menopausal hormone therapy, either as estrogen monotherapy (ET) or as estrogen / progestin therapy (EPT) has been shown to increase bone mineral density and decrease vertebral, non-vertebral and hip fractures (Manson et al, JAMA 2013). Recently, a systematic review and meta-analysis of 18 trials with a total number of 40,058 women reported that the use of MHT is associated with a significant decrease of total fractures ranging between 20-30% (Gartlehner et al, JAMA 2017). Furthermore, the benefit of MHT with respect to fracture reduction may persist after stopping treatment (Watts et al, J Clin Endocrinol Metab 2017). Based on available evidence, the recent guidelines for the treatment of osteoporosis include MHT as an effective treatment for the prevention of both vertebral and hip fractures in the postmenopausal population (Figure 3).

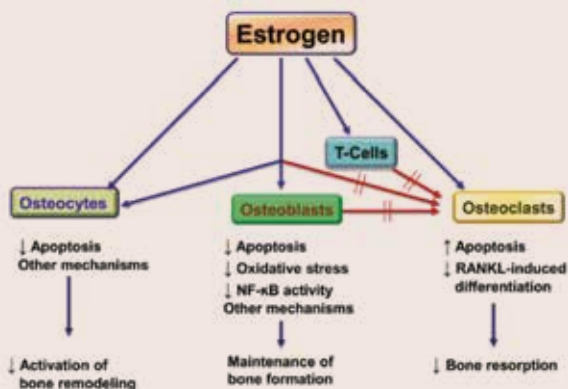
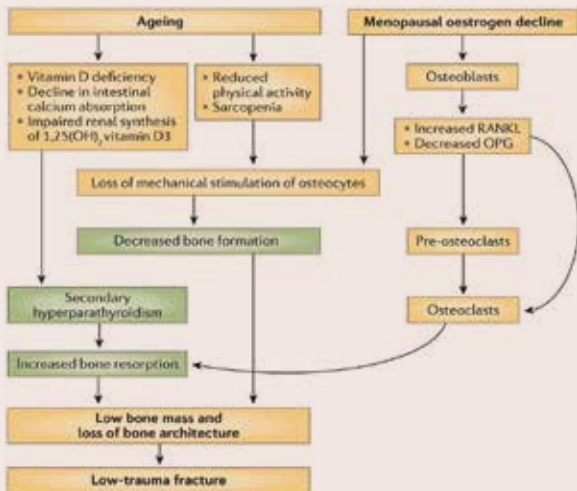


Figure 1. Estrogen actions on bone cells. Khosla et al, Trends Endocrinol Metab 2012;23:576-81



Nature Reviews | Disease Primers

Figure 2. Pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. Davis S, Lambrinoudaki I et al. Nature Reviews / Disease Primers 2015.

Table 2. Anti-fracture efficacy of approved treatments for postmenopausal women with osteoporosis when given with calcium and vitamin D.

Intervention	Vertebral fracture	Non-vertebral fracture	Hip fracture
Aledronate	A	A	A
Ibandronate	A	A*	NAE
Risedronate	A	A	A
Zoledronic acid	A	A	A
Calcitriol	A	NAE	NAE
Denosumab	A	A	A
HRT	A	A	A
Raloxifene	A	NAE	NAE
Teriparatide	A	A	NAE

A: grade A recommendation

NAE: not adequately evaluated

* in subsets of patients only (post-hoc analysis)

HRT: hormone replacement therapy

Figure 3. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis, Compston J et al. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):43

Most authorities recommend that MHT is the treatment of choice for women within the first decade from their last menstrual period, who have bothersome menopausal symptoms and risk factors for fracture (Armeni E et al, Maturitas 2016).

CASE 1

A 52 - year old woman had her menopause 9 months ago and now she is complaining about poor sleep, inability to concentrate and to recall names. She does not have hot flushes or night sweats. Being a teacher, her symptoms cause much distress in her every-day life.

- Her mother has dementia and a hip fracture at age 71 and she is worried about osteoporosis.
- Mammogram 2017 unremarkable.
- Lumbar spine BMD T-score -3.3. Femoral neck BMD -2.8
- Her GP told her that bisphosphonates were not an option for her because of her GI reflux and prescribed denosumab.
- How would you advise her?

Work-up and management

1. Additional work-up for risk factors of osteoporosis

Medical / gynecological history / family history / lifestyle / anthropometry

- Chronic disease: thyroid disease, hyperparathyroidism, gastrointestinal disease, inflammatory disease, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, cancer.
- History of menstrual irregularities, pregnancies, prolonged lactation.
- Medication known to affect bone metabolism (e.g. glucocorticoids, proton pump inhibitors, etc).



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

- Lifestyle: calcium intake, alcohol consumption, smoking, level of physical activity
- BMI, WHR, blood pressure.

Laboratory tests

- Ca⁺⁺, albumin, PTH
- TSH
- 25OH Vit D3
- CBC, liver, renal function, glucose, lipid profile, CRP
- 24h urine calcium and cortisol excretion
- Thoracic and lumbar spine lateral x-ray.
- Tissue transglutaminase Ab / serum immunoelectrophoresis

Outcome: Additional risk factors identified: 25OHvitamin D: 18ng/ml. Low dietary calcium intake (around 500mg elemental calcium / day equal to one dairy product serving per day).

Management

The patient's main conditions for management are 1) bothersome menopausal symptoms and 2) risk factors of fracture (family history and low bone mineral density). Sleep disorders, as well as mild cognitive complaints, like poor concentration and decreases in verbal memory are characteristic of the menopausal transition (Armeni et al, Maturitas 2015). On the basis of these indications, the first choice is MHT. MHT has proven effect on symptoms, as well as on fracture risk reduction in the age group of this patient (Gartlehner et al, JAMA 2017). On the other hand, the efficacy of Denosumab is well documented in women of 60-90 years (Freedom trial, Papapoulos et al, 2015), however, experience in the younger age group of perimenopausal women without prevalent fractures is limited. Given her young age and the lack of additional risk factors beyond dietary inadequacies, her absolute risk of fracture is low (Frax score: 10-year probability of major osteoporotic fracture: 10%, 10-year probability of hip fracture: 2.6%).

According to her personal characteristics, the best MHT regimen would be sequential MHT with estradiol 1-2mg po or 25-50µg transdermally, coupled with a progestogen, 12-14 days per month (progesterone 100-200mg p.o / vaginally or dydrogesterone 5-10mg p.o. or norethisterone 125-250 µg transdermally or levonorgestrel 0.5mg p.o.).

Additionally, the patient will need supplementation with calcium 500-600mg and Vitamin D 2000 IU per day.

CASE 2

A 42 -year old woman presented to her gynecologist with amenorrhea and hot flushes. Her last menstrual period was 6 months before. Menstrual irregularities, however, had begun 2 years before. Her gynecologist diagnosed early menopause and prescribed sequential MHT, 1mg E2 / 10mg dydrogesterone, days 14-28. As she had always been slim and she had breastfed her two children for more than two years each, she was concerned about osteoporosis and performed a DEXA measurement before commencing therapy, which was unremarkable (Lumbar spine T-score +0.1 and femoral neck T-score -0.7).

Her symptoms improved with MHT, although her period was much lighter than before. Two years after starting MHT, the patient decided on her own to perform a second DEXA measurement. The measurement was still nor-

mal, however, there was a 10% decrease of BMD at the lumbar spine (Lumbar spine T-score -0.8 and femoral neck T-score -0.9). Her doctor reassured her and advised her to continue therapy. How would you manage this patient?

Management

Women with early menopause are at increased risk of chronic disease, such as osteoporosis, cardiovascular disease and cognitive impairment. MHT in this age group is targeted not only to the management of menopausal symptoms, but also to the prevention of chronic disease associated with early menopause (Faubion et al, *Climacteric* 2015). Low dose MHT controls menopausal symptoms to a variable extent, however, not being a replacement therapy, it may not adequately prevent the rapid bone loss occurring after ovarian estrogen decline. The best treatment option for this patient would be to switch her MHT regimen to a standard dose HT, namely to 2mg E2 daily combined with sequential dydrogesterone 10mg. This regimen will further improve symptoms and her well-being and probably will stabilize BMD. Furthermore, her calcium intake and Vitamin D status should be evaluated and supplements must be administered if needed.

REFERENCES:

- Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-Lopez FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. *Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Maturitas. 2016;89:63-72.*
- Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. *UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporop. 2017 Dec;12(1):43*
- Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. *Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249.*
- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. *Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric. 2015;18(4):483-91*
- Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. *Estrogen and the skeleton. Trends Endocrinol Metab 2012;23:576-81*
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68.*
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. *The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2773-83*
- Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al. *No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the Women's Health Initiative. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:302-8*



Customizing menopausal hormone therapy in the context of cardiovascular disease and venous thromboembolism

John Stevenson

Hormone replacement therapy (HRT) with estrogen and, as necessary, the addition of a progestogen is given to women for the relief of menopausal symptoms and will probably prevent coronary heart disease (CHD). For women who have risk factors for CHD, these need to be taken into consideration when formulating a suitable HRT regimen.

Lipids and lipoproteins

- All estrogens will lower LDL cholesterol and increase HDL cholesterol with oral showing a bigger effect than transdermal.
- Oral estrogens raise triglycerides whereas transdermal estradiol will lower them.
- Only oral estrogens lower lipoprotein (a) levels.
- All estrogens will increase the clearance of atherogenic lipids.
- Addition of any progestogen will not impede effects of estrogen on LDL cholesterol or lipoprotein (a).
- Androgenic progestogens will impede effects of estrogens on HDL cholesterol and on triglycerides.

Glucose and insulin

- Estradiol will increase insulin sensitivity and improve glucose tolerance, with a greater effect seen with oral administration.
- Conjugated equine estrogens at high dose will impair glucose tolerance, whereas lower doses are neutral.
- Addition of androgenic progestogens will impair insulin sensitivity.

Blood pressure

- Estrogens will usually be neutral or cause a small decrease in blood pressure.
- Progestogens with anti-mineralocorticoid activity may enhance this decrease.

Haemostasis

- Estrogens may reduce levels of procoagulant factors and antifibrinolytic factors.
- However, oral estrogens increase coagulation activation and hence increase venous thromboembolism risk in a dose-dependent manner. This is not seen with transdermal estrogen administration.

Vascular function

- Estrogens improve vascular endothelial function by enhancing NO synthetase activity, reducing endothelin-1 release, antagonising calcium channels and enhancing potassium-dependent channels.

Vascular remodelling

- Estrogens enhance matrix metalloproteinase activity in a dose-dependent manner.
- At low doses this may be anti-atherogenic by improving regulation of remodelling of extracellular matrix.
- At high doses estrogen may produce excessive activity leading to lesion formation and disruption of atherosclerotic plaques.

Thus HRT regimens can be designed to correct metabolic abnormalities, help reduce the risk of atheroma formation and to improve vascular function. These benefits are very dependent on the types of hormones used and the doses at initiation of therapy. This in turn will determine the effects of HRT on cardiovascular clinical outcomes. The Women's Health Initiative (WHI) trials showed evidence of reduction in coronary events when conjugated equine estrogens were initiated in women aged less than 60 years, but this was not shown when combined with an androgenic progestogen or when initiated in older women.

Meta-analyses of randomised clinical trials of HRT have confirmed reduction in both coronary events and CHD death with initiation of therapy below age 60 years or within 10 years of menopause onset.

In keeping with a CHD benefit of HRT, data from the Finnish Registry have shown that cessation of HRT is associated with a transient increase in death from CHD and stroke, although it is not known if this cessation was abrupt or tapered.

Choice of appropriate dose and route of administration of HRT can prevent or minimise venous thromboembolism risk in susceptible patients.

Key points

- The totality of current evidence demonstrates primary prevention of CHD in postmenopausal women can be achieved with HRT.
- This may be dependent on the dose of hormones at initiation of therapy, particularly in older women.
- For women with certain CHD risk factors the type of hormones used and the route of administration can be important.
- There is some evidence of coronary benefit in older women with established CHD but the dose at initiation is most likely critical in these women.
- Venous thromboembolism risk with HRT is dependent on the route of administration but also on the dose at initiation.

REFERENCES:

- Stevenson JC, Gervat MO. *The influence of sex steroids on affairs of the heart.* In: Genazzani AR, Brincat M, eds. *Frontiers in gynecological endocrinology Volume 1. From symptoms to therapies.* Heidelberg: Springer, 2014: 225-31.
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. *Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-345.
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. *Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT.* *Atherosclerosis* 2009;207:336-40.
- Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. *Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women.* *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CDO02229.
- Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. *Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy.* *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4588-94



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

CASE 1

Metabolic syndrome is a collection of metabolic abnormalities which are inter-linked predominantly but not exclusively through insulin resistance, and result in an increased risk of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus. Because of the metabolic changes induced by estrogen deficiency, the menopause itself can result in a metabolic syndrome. A 52 year old woman with 9 months amenorrhoea presented with menopausal symptoms, central weight gain, and symptoms suggestive of reactive hypoglycaemia. She was obese, with an increased waist circumference, and had slightly elevated blood pressure. A panel of investigations was undertaken which revealed that she had raised triglycerides, low HDL cholesterol and an increased fasting insulin resistance index. The diagnosis of metabolic syndrome was therefore substantiated. Treatment was initiated with oral estradiol 2 mg plus cyclic dydrogesterone 10 mg, together with dietary and lifestyle measures. Further assessments showed improvement in several metabolic parameters but not full resolution of her condition. Further therapeutic measures were therefore required. Metformin was added to her treatment which virtually normalised her metabolic abnormalities, and hence reduced her future risk for CHD and type 2 diabetes mellitus.

CASE 2

A 46 year old premenopausal patient presented with angina which resulted in a hospital admission almost every month. It was evident that the angina came on in the luteal phase of her menstrual cycle. There was a past history of deep vein thrombosis following a fractured tibia. She was taking a combined oral contraceptive at that time. There was also a family history of venous thrombo-embolism. CT angiography showed no obstructions in epicardial coronary vessels. Cardiac MRI perfusion scanning showed subendocardial hypoperfusion. A diagnosis of microvascular angina was therefore confirmed. A coagulation screen showed no abnormalities. Treatment was started with a top-up dose of transdermal oestradiol commencing around 10 days prior to menstruation. This helped reduce her symptoms to some extent but not completely. Ovarian suppression was tried with a continuous administration of a combined oral contraceptive but this was unsuccessful. She was therefore started on a GnRH agonist to give complete ovarian suppression together with a continuous combined transdermal oestrogen-progestogen HRT. This stopped her angina attacks for a couple of years, but then they started to recur. The addition of ranolazine then resolved her angina almost completely.

Preventing Endometrial and Ovarian Cancer

Sean Kehoe

ENDOMETRIAL

FACTS: Lifetime risk is 1:41. Rise of over 57% since the 1990s [UK figures]. Obesity, longer life expectancy, and improved survival rates in other cancers [such as breast] all contributing to rising incidence. OBESITY is a main factor and reducing Obesity should prevent some endometrial cancers.

Commonest presentation is episode of PMB. Pre-menopausal presentation is abnormal/IMB.

PMB Ultrasound Scan Endometrial thickness >4mm needs endometrial sampling

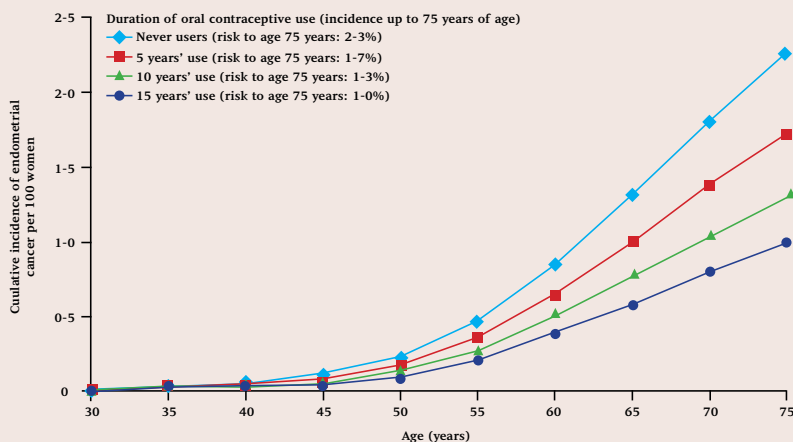
Atypical Hyperplasia detected:
surgery PREVENTATIVE
(about 40% will have CA on final histology)

Carcinoma detected: surgery

Oral Contraceptives and Preventing Endometrial Cancers

Depending on the duration of use of OCP the combined evidence from studies indicate a significant reduction with its use, and duration of use.

Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies The Lancet Oncology Volume 16, Issue 9, Pages 1061-1070 (September 2015)



OVARIAN CANCER

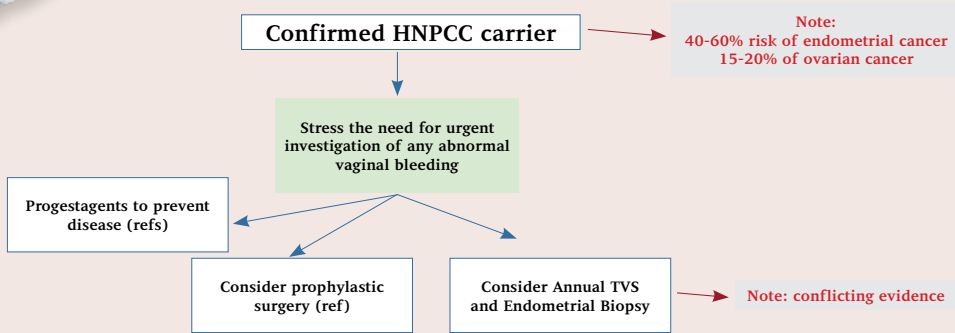
FACTS: Lifetime risk is 1:53. A 4% reduction in registrations in last 10 years in UK. 70-75% of women with ovarian cancer present with Stage III/IV disease, with poor 5 year survival rates. Recognition now that many arise from the Fallopian Tube. The main focus of prevention – has been in population screening.

POPULATION SCREENING TRIALS: Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial: JAMA. 2011;305(22):2295-2303. doi:10.1001/jama.2011.1766

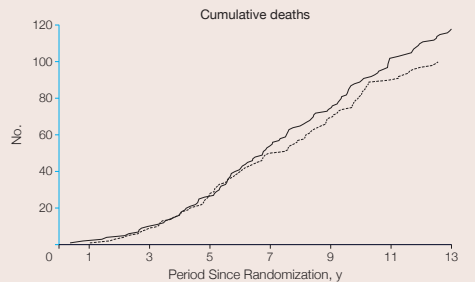
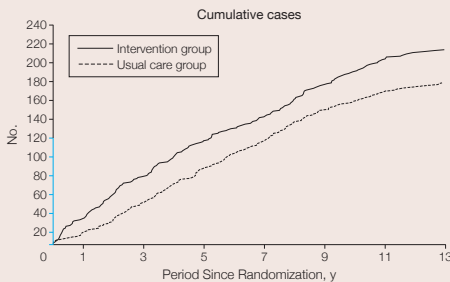


7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

HNPCC and Prevention



Cancer Prev Res (Phila). 2013 Aug;6(8):774-81. Epub 2013 May 2. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. Lu KH¹, Loose DS. JAMA. 2015 Jul 7;314(1):61-71. doi: 10.1001/jama.2015.6789. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. Dashti SG¹, Chau R¹ N Engl J Med. 2006. Jan 19;354(3):261-9. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. Schmeler KM¹, Lynch HT et al



Intervention group														
Cumulative cancers	28	74	113	139	174	202	212							
Cumulative person-years	33908	100777	166273	230393	292223	341975	371833	34210	102191	169354	235475	299372	350870	381574
Usual care group														
Cumulative cancers	13	45	83	113	146	167	176	0	9	28	50	69	90	100
Cumulative person-years	33994	101279	167380	232046	294424	344734	374976	34260	102344	169617	235836	299903	351557	382502

The Second Study (UKCTOCS) which recruited over 200,000 women aged over 50 years, has still to report on the primary endpoint – i.e whether screening impacted on ovarian cancer mortality. Presently there is no evidence that screening can be proposed as a preventative measure for both general population and ‘high risk’ ovarian cancer women.

BRCA1/2 Carriers and prevention: In this population of women the most effective form of prevention is that of Bilateral Salpingo-oophorectomy, which affords over 80% protection against ‘ovarian cancer’. Women with a strong family history of breast/ovarian cancer should have genetic counselling and is proven to carry the BRCA gene, can consider prophylactic surgery before 40 if BRCA1 and before 50 if BRCA2 carriers.

OCP: Through cessation of ovulation – be it pregnancy or the use of oral contraceptives – the latter are particularly successful in reducing the incidence and death rate for ovarian cancer.

For example - 10 years use of oral contraceptives was estimated to reduce ovarian cancer incidence before

age 75 from 1.2 to 0.8 per 100 users and mortality from 0.7 to 0.5 per 100, and there is still a risk reduction (about 15%) even 30 years following cessation of OCP use.

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer Lancet Volume 371, No. 9609, p303–314, 26 January 2008

CASE 1

Prevention of endometrial cancer

Ms A, aged 27, presented to the clinic. Strong family history of colonic cancers, and was confirmed to be HNPCC (Lynch type) carrier and already under a genetics team. Ms A has 2 children aged 5 and 6. Discussed the position she is in – with such mutations a 40% +lifetime risk of endometrial cancer and 12% +lifetime risk of ovarian cancer. Options discussed. Firstly taking the Oral Contraceptive pill – which without specific research in HNPCC – is likely affording some protection. Also discussion as to 'screening' for both cancers. Aware that the results in ovarian cancer screening remain unproven. Regarding endometrial cancer – annual scan and endometrial biopsies have been reported to be associated with detecting some endometrial cancers at an earlier stage, but the numbers involved are small. Also that attempts to evaluate the use of progesterone loaded intrauterine device in HNPCC carriers did not recruit sufficient women and that the trial never completed. Further issues such as HRT if undertaking a pelvic clearance were covered in the discussion. Made clear that by undergoing a TAH BSO both endometrial cancer would be prevented and a 80-90% reduction in ovarian cancer, but retaining risk of a peritoneal cancer developing. Ms A came back 6 weeks later and following consideration of the above requested a pelvic clearance which was performed.

CASE 2

Prevention of Ovarian cancer

Ms B aged 35 years, with family complete (3 children aged 8-12) – attends for advice regarding ovarian cancer prevention. Her mother had died aged 64 years [having been diagnosed aged 62 year] from advanced ovarian cancer. No other relevant family history.

Ms B had been on the oral contraceptive pill since aged 17 years, and presently taking it. By virtue of this and having had children Ms B is already reducing her risk of ovarian cancer significantly. Regarding her family history, it is most likely that her mother's cancer was not linked genetically. Ms B requested screening.

Screening for ovarian cancer is explained. Two large studies have been undertaken – but focussed on population screening of women over the age of 50 years, not premenopausal women. The USA study did not reveal any reduction, with screening, in ovarian cancer mortality. A second larger UK study has not reported on the mortality rates regarding screening, but mathematical modelling showed a reduced mortality 14 years after screening. The USA study undertook a longer follow-up of their study participants and did not find any such events. Another study on 'high risk' women – again failed to alter ovarian cancer mortality. Opportunistic salpingectomy was also discussed, and it was explained that the information on this approach is still in its infancy, but in theory is a preventative method. Ms B decided to remain on the OCP for as long as possible and did not wish to undergo surgery presently.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Customizing hormonal therapy in the context of Ovarian, Endometrial and Breast Cancer

Nikos Vlahos

By far the most common gynecological cancer is breast cancer which is also the most common female cancer in developed countries followed by cervical, endometrial and ovarian cancer.

Interestingly 2% of breast cancer may appear in ages of less than 34 and up to 10% in ages of less than 44 well before menopause. Similarly there is also a significant proportion of women that develop cervical, endometrial and even ovarian cancer at an early age well before the age of natural menopause (51 years).

During the past several years significant advancements in surgical techniques and chemotherapeutic agents led to improvement in survival rates for the great majority of patients with those cancers with reported survival rates of up to 90% for breast cancer, 85% for endometrial cancer and 75% for cervical cancer.

Apart from the surgical treatment for these malignancies which may result in castration, many of those patients will require chemotherapy or radiation both of which may have a detrimental effect on ovarian function. Therefore, there is a significant number of patients that have been cured from their disease but they have to suffer a significant impact on quality of life due to early iatrogenic menopause. In the past, the issue of hormone replacement for those patients represented a taboo, recently however, this notion has changed. According to the most recent evidence, there is no contraindication for hormone therapy for women treated for cervical, endometrial or ovarian cancer. Unfortunately, for women treated for breast cancer, which represent the largest group, hormonal replacement therapy is still contraindicated since there are a few studies that indicate increased risk of recurrence.

In conclusion, young cancer survivors who suffer iatrogenic early menopause may benefit from hormonal therapy after careful consideration of the risks and benefits that this therapy may confer. For breast cancer survivors, the treatment of menopausal symptoms should be based on alternative non hormonal options.

CASE 1

- 24 yo with family hx of breast cancer in 2 first degree relatives. Genetic testing BRCA 1 carrier.
- She is requesting if she can take oral contraceptives?

CASE 2

- 42yo with hx of stage I borderline ovarian tumor who underwent TAH/BSO
- She is suffering of severe hot flushes and vaginal dryness
- She can ask if she can take estrogens?

CASE 3

- 34 yo who had breast cancer surgery followed by chemotherapy. She is taking aromatase inhibitors.
- She has severe hot flushes and vaginal dryness.
- She is requesting about treatment.

CASE 4

- 39 yo women who had radical hysterectomy and BSO or stage 2A adenocarcinoma of the the cervix.
- She has severe hot flushes not responding to other medication.
- Can she take ERT?

Customizing menopausal hormone therapy in the context of ovarian, endometrial and breast cancer

Theo Panoskaltis

Breast Cancer & HRT

The Women's Health Initiative (WHI) randomized trial reported that the combined Hormone Replacement Therapy (HRT) use is associated with worse prognosis, i.e. both an increased risk of advanced stage and larger tumor size at diagnosis⁽¹⁾. Based on these and other data from several short-term smaller studies, there has been a chronic reluctance for specialists to prescribe HRT in breast cancer survivors.

However, a recent meta-analysis on Hormone replacement therapy and breast cancer survival contradicts this common belief and highlights the following⁽²⁾:

A. The average effect of HRT use before or after diagnosis was beneficial for overall survival and breast cancer-specific survival.

B. The overall results showed that prediagnosis HRT use (1,748,801 participants) was associated with decreased risk of dying from breast cancer (HR = 0.88). Also, in terms of all-cause mortality, prediagnosis HRT showed a protective effect (HR = 0.79). Both Combined HRT (HR = 0.83) and Oestrogen-only HRT (OE-HRT) (HR = 0.90) decreased the risk of death from breast cancer. However, only prediagnosis OE-HRT use showed a significant beneficial effect on overall survival of breast cancer patients (HR = 0.82). Of note, a small beneficial effect was found for increment in duration of exposure to HRT. A 1-year increment in duration of exposure to HRT conferred an HR of 0.99 for death from breast cancer.

C. Regarding post-diagnosis HRT use (8,032 participants), when the association of HRT use on breast cancer-specific mortality was analyzed, patients who used HRT after diagnosis had an HR of 0.34. Regarding the all-cause mortality, HRT use was significantly associated with a reduced risk of all-cause mortality (HR = 0.42).

The 2017 Cochrane meta-analysis on the effect of Hormone Replacement Therapy (HRT) is reassuring regarding the breast cancer risk with long-term use of oestrogen only-HRT⁽³⁾. It shows the following for hysterectomised women:

1. Oestrogen-only HRT increased the risk of venous thromboembolism (after 7 years' use: from 16 per 1000 to 16 to 28 per 1000) and stroke (after 7 years' use: from 24 per 1000 to between 25 and 40 per 1000), but reduced the risk of breast cancer (after 7 years' use: from 25 per 1000 to between 15 and 25 per 1000) and clinical fracture (after 7 years' use: from 141 per 1000 to between 92 and 113 per 1000) and did not increase the risk of coronary events at any follow-up time.

2. Unfortunately, less than 30% in the meta-analysis were women < 60 years of age. Data were insufficient for assessment of the risk of long-term HRT use in perimenopausal women and in postmenopausal women younger than 50 years of age. However, one trial analysed subgroups of 2839 relatively healthy women 50 to 59 years of age who were taking combined continuous HRT and 1637 who were taking oestrogen-only HRT versus similar-sized placebo groups. The only significantly increased risk reported was for venous thromboembolism in women taking combined continuous HRT: Their absolute risk remained low, at less than 1/500.

Despite the above reassuring data, clinicians and medical societies are still reluctant to recommend even only oestrogen-HRT in breast cancer survivors, based on a few randomized trials which showed a negative association between breast cancer incidence and prognosis in HRT users. On note, there are no sufficient data to



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

question the use of HRT with hormone receptor negative tumors. Recently in 2017, the latest statement of the American College of Endocrinology reaffirms the above, but also highlights the following specific issues on the use of non-hormonal treatment of menopausal symptoms, like the Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs):

- Venlafaxine (Effexor), at a dose of 75 mg/day, and Escitalopram (Cipralext), at a dose of 10-20 mg/day, may reduce hot flushes as well as oestrogens. Gabapentin and Clonidine may, also, be used to treat hot flushes with success.
- Venlafaxine may be better than oestradiol for therapy of anorgasmia, pain, and vaginal dryness.
- In breast cancer patients, fluoxetine and paroxetine should not be used, as they inhibit the effect of tamoxifen.

Having taken into consideration the above, when dealing with a breast cancer survivor, who has no other co-morbidities and experiences severe menopausal symptoms, oestrogen only-HRT (in hysterectomised women) could be offered after a very detailed interview and explaining the pros and cons and, also, mentioning alternative non-hormonal treatments. Especially, for non-hormone dependent cancers, there are no data to preclude the use of HRT. Also, there is no evidence that topical, vaginal oestriol-only preparations (Blissel) could increase the risk of recurrence, given that they are not absorbed into the systemic circulation. Large randomized controlled trials are needed, with new generation hormonal preparations, which may contribute to the better outcome of certain breast cancer survivors.

BrCa genetic mutations

The risk of a genetic mutation in a breast cancer patient aged 30-50 year-old, unselected for a family history, is 6-18%.

BRCA mutation carriers have a very high risk of breast and ovarian cancer by age 70, in the ranges 47%-66% and 40%-57%, respectively. More and more women are now tested in Greece, despite the fact that dedicated centres and clinics are sparse. Below, in the context of our presentation, we present the potential implications of BRCA genetic testing for women who test positive, as they were presented in the recent excellent review by Bayraktar & Arun⁽⁴⁾:

- Prophylactic mastectomy (PM) results in up to a 97% risk reduction of contralateral breast cancer.
- Women with a BRCA mutation are strongly advised to undergo Risk Reducing Bilateral Salpingo-oophorectomy (RRSO) by the age 35-40 or once the completion of childbearing [US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 2016].
- RRSO clearly reduces the risk of tubal-ovarian cancer and, also, reduces breast cancer. Most studies have reported that RRSO reduces the risk of contralateral breast cancer in women with a history of BRCA-associated breast cancer by 50%-70%, with the greatest benefit observed if the surgery is performed before the age of 50.
- Women with BRCA1 or BRCA2 mutations, with no cancer at baseline, who underwent RRSO experience a 77% reduction [HR: 0.23] in their overall risk of death by age 70.
- The decrease in cancer risk from the prophylactic removal of the ovaries results in early menopause and menopausal symptoms, including hot flashes, mood swings, sleep disturbances, cognitive functioning problems and vaginal dryness which are quality-of-life issues that may cause some women to delay or avoid the procedure. Moreover, surgically-induced early menopause may also increase their risk of osteopenia/osteoporosis and cardiovascular problems.

- Several studies support the use of HRT in women with BRCA-associated breast cancer. In these studies, neither the use of oestrogen alone nor the use of oestrogen combined with progesterone was associated with an increase in breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers.
- There does not seem to be an association between the duration of HRT use and the risk of breast cancer among BRCA1 mutation carriers, and the association with past use is similar to that of current use. This observation is consistent with the hypothesis that transient exposure to HRT is protective; i.e. HRT might induce the differentiation of precursor cancer cells and thereby prevent cancer later in life. In one study, the OR for breast cancer associated with oophorectomy was 0.40 in the entire group and 0.37 in the subgroup of women with oophorectomy, who used HRT.
- Women who receive HRT may derive important cardiovascular, bone-health, and quality-of-life benefits as a result. Women who undergo RRSO, particularly those who do not receive HRT, will require close monitoring of bone and cardiovascular health.
- The above data are reassuring in suggesting that HRT is, probably, not contraindicated in women with a BRCA mutation.
- While the findings are reassuring, the duration of HRT may be an issue. It is unclear if there would be an increased risk of breast cancer with prolonged usage of HRT.
- Because HRT is associated with an increased risk of endometrial carcinoma, some experts advocate the removal of the uterus at the time of RRSO.

REFERENCE:

- 1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
- 2. Yu X1,2, Zhou S3, Wang J, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer* 2017; 24(5): 643-657.
- 3. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 17; 1: CD004143.
- 4. Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. *Breast* 2017; 31: 224-232.

CASE PRESENTATION

A 39-year old nulliparous woman undergoes a laparoscopic right ovarian cystectomy. The cyst was unilocular, measured 4x4 cm on ultrasound and contained no solid projections inside. Pre-operatively, tumor markers were reported as normal. The cyst ruptured at removal through a 10mm port. Two weeks later, in the histology report, the cyst was classified as a micropapillary serous borderline tumor. Her history was unremarkable, except that her mother's sister had died aged 45 of a metastatic breast cancer.

QUESTIONS

1. Did the patient undergo the right operation?
2. Could the patient be offered a fertility-preservation treatment?
3. Based on her history, what are the chances that she would test positive for a genetic mutation?
4. How BRCA testing would modify your counseling regarding fertility preservation and further surgery?
5. Would you prescribe HRT in this case?
6. Five years after completion of treatment, the patient remains well, but she complains of severe hot flushes and dyspareunia. What are the hormonal and non-hormonal medications that she could have?



Bleeding problems in late reproductive and perimenopausal years

Allesandra Graziottin

Background: Menstruation is the genital sign of systemic endocrine and immunitary events. Data indicate that the heterogeneity of perimenstrual symptoms is associated with levels of inflammation, triggered by the fluctuation and fall of estrogens and progesterone, at genital, systemic and brain level. Abnormal uterine bleeding refers to any change in the regularity, frequency, heaviness or length of menstruation. There are several potential causes for bleeding disturbances, the two most common being primary endometrial dysfunction and fibroids. Management of abnormal uterine bleeding involves both medical and surgical options and will largely depend on a patient's fertility plans and "meaning" of the uterus for her sexuality and inner self-perception.

Aims: to concisely analyze the evidence on:

1. genital and systemic endocrine and inflammatory events associated with periods and perimenstrual symptoms, focusing on bleeding problems;
2. rationale of intervention to reduce their intensity and impact on women's lives, with focus on the still too neglected Iron Deficient Anemia (IDA) and associated comorbidities

Method: concised review of the pertinent literature with a clinical perspective, useful in the physician's daily practice

Results: evidence supports the inflammatory basis of the menstrual event, triggered by the estrogens' and progesterone' fall. It is modulated by the degranulation of mastcells at the basal level of the endometrium, in the blood, in all the organs where mast-cell are already activated from local/genetic pathologies, and within the brain.

Menstrual inflammation is physiologic, when:

- it is finalized («resolving») to renovate the endometrium when conception did not happen
- it is limited in its intensity, just to accomplish the renovation goal
- it is strict in its timing as it synchronously involves the basal layer of the endometrium.

Menstrual inflammation becomes increasingly pathologic when:

- its intensity and duration increase menstrual and systemic pain
- systemic mastc-cells degranulation increases symptoms related to inflammation of remote organs
- when its timing anticipates and follows the menstrual sign itself
- when hormonal dysfunctions and/or organic factors (such as submucosal myomas, endometrial hyperplasia, endometrial polyps..) contribute to heavy menstrual bleeding, iron deficient anemia (IDA) and associated comorbidities

The presentation analyzes the endocrine and inflammatory basis of perimenstrual symptoms such as: menstrual pain, menstrual irregularities and heavy bleeding, premenstrual syndrome, gastrointestinal symptoms, catamenial headache and depression.

Attention is focused on heavy menstrual bleeding, associated iron deficient anemia (IDA), brain and behavioural consequences.

Key point: all perimenstrual symptoms persist, although attenuated, during the contraceptive hormone free interval (HFI). Evidence suggest that by reducing the HFI in hormonal contraception from seven to four, two days - or none - may significantly improve the perimenstrual genital and systemic symptoms, also in perimenopausal years.

Specifically, the estradiol valerate + dienogest pill is the only contraceptive pill approved (also) for the dysfunctional heavy menstrual bleeding. It has been studied and approved until 50 years of age, with excellent safety profile recently confirmed. Thanks to the continuous estradiol plasmatic levels, and the positive synergy with dienogest, this pill may reduce as well the majority of premenopausal symptoms, offering women (who do not have contraindications to this treatment) a user-friendly contraceptive and therapeutic option to smooth the perimenopausal transition from the bleeding, behavioural, systemic and psychosexual point of view.

Finally, other medical therapies to address heavy menstrual bleeding in perimenopausal years will be briefly addressed. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices for heavy menstrual bleeding is increasingly considered first-line medical management for women who desire a “fit and forget” approach. Tranexamic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and oral progestins offer alternatives. Hysterectomy offers a definitive surgical approach to abnormal uterine bleeding and is associated with high levels of patient satisfaction. Women wishing to preserve their fertility, or avoid hysterectomy, may be offered myomectomy. Submucosal fibroids should be removed via hysteroscopy in symptomatic or infertile patients. Intramural and subserosal fibroids may be removed via an open or laparoscopic approach. There are several minimally invasive options, including uterine artery embolisation, magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound (HIFU) and endometrial ablation.

Conclusion

Menstruation is the genital sign of systemic endocrine and inflammatory events.

The shift of inflammation from physiological to a pathologic intensity increases the severity of perimenstrual symptoms, more so in the perimenopausal years when uterine factors may further contribute the bleeding problems up to heavy menstrual bleeding.

Menstrual inflammation and associated symptoms persist, although attenuated, during the HFI in contraception. Shortening the HFI may constitute a first line intervention to modulate the bleeding problems, perimenstrual symptoms and associated comorbidities also in perimenopausal women (who currently do not desire getting pregnant, with a last minute baby).

Different options should be well discussed and pros-and-cons carefully considered, to offer the individual woman the tailored choice that best addresses her bleeding problems and associated comorbidities.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Attention to cultural variations in the “meaning” of the uterus for the woman’ (and partner’) sexuality and inner self-perception should be considered in the evaluation of treatment options.

KEY REFERENCES:

- Brennan A, Hickey M Abnormal uterine bleeding: managing endometrial dysfunction and leiomyomas. *Med J Aust* 2018 Feb 5;208(2):90-95.
- Spencer JC1, Louie M2, Moulder JK2, Ellis V2, Schiff LD2, Toubia T3, Siedhoff MT4, Wheeler SB5. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):574..
- Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(2):93-105

CASE 1

Dysfunctional heavy bleeding

35 years, married, 2 children, part-time employee, white **Consultation complaint:** polymenorrhea (22-24 days), heavy bleeding (7 days), worsened in the last year. **Symptoms comorbidities include:** worsening PMS with premenstrual depression, worsening fatigue, cramps, poor sleep quality with 2-3 night awakenings, light hot flushes and tachycardia during periods, difficulties in concentration at work; loss of sexual desire, unwanted increase in body weight (+ 4 kg in the last year), Father hypertension, mother, type 2 diabetes recently diagnosed Autoimmune thyroiditis diagnosed 4 years ago, celiachia diagnosed 2 years ago **Exams:** Iron Deficient Anemia (IDA) (Hb 8.5 gr/dl, ferritin 5ng/dl, iron 12 mcg/dl), FSH (in the 3rd day of periods) 15 mIU/ml **TV eco:** normal uterus, ovaries “within the normal range” **Pap-smear:** normal **HPV test:** negative

CASE 2

Myomata and heavy bleeding

42 years, common-law, 1 child, nurse, shift worker, white. **Consultation complaint:** heavier menstrual bleeding in the last two years, with menstrual cramps worsened in the last 3 month **Symptom comorbidities include:** Fatigue, pollachiuria, nocturia (x2), deep dyspareunia, weight gain (+6 kg in the last year) Parents in good health. **Exams:** Iron Deficient Anemia (IDA) (Hb 9.5 gr/dl, ferritin 8ng/dl, iron 18 mcg/dl), FSH (in the 3rd day of periods) 10 mIU/ml. **TC eco:** Uterine myomata: submucosal (1 cm), 2 intramural (3 and 4 mean diameter), 1 intramural/subserosal anterior (5,8 cm); 1 uterine polyp, of 1 cm dm, with increased thickness of the endometrium. Pap-smear and HPV =negative

Premenstrual syndrome in the late reproductive and perimenopausal years

Sophia Kalantaridou

Women's lifetime prevalence of major depressive disorder is double that of men's. Existing evidence suggests that changes in gonadal steroid hormones during specific stages, i.e., during the premenstrual phase of the menstrual cycle, parturition and the perimenopausal period, trigger mood disorders in susceptible women, such as premenstrual syndrome, postpartum depression and perimenopausal depression. Therefore, these types of affective dysregulation may represent different manifestations of the same underlying susceptibility.

Premenstrual syndrome (PMS) is a set of emotional and physical symptoms that typically occur during the luteal phase of the menstrual cycle. The symptoms usually stop when menstruation begins, or shortly thereafter. The most common psychological symptoms include depression, anxiety, mood swings, anger and irritability, anhedonia, lethargy etc. The most common physical symptoms include breast tenderness, weight gain, headache, joint pain, muscle pain, bloating. The luteal phase is characterized by the secretion of progesterone; thus, it is hypothesized that, in PMS, there is an increased sensitivity to progesterone, which could be attributable to a neurotransmitter's abnormal function or deficiency.

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a condition marked by severe depressive symptoms, irritability, and tension before menstruation.

Progesterone-induced premenstrual disorders in peri-menopausal women: women receiving exogenous progestogens may develop symptoms which are similar or identical to premenstrual symptoms. In this case, the symptoms will be cyclical in nature, corresponding to the progestogenic phase of the menstrual cycle.

Approximately 25% of women of reproductive age suffer with premenstrual syndrome, causing significant impairment to daily life and 3-8% suffer with premenstrual dysphoric disorder.

Most women with severe PMS will require hormonal or psychotropic medication to control their symptoms. The main goal of the hormonal treatment is to suppress ovulation. The combined contraceptive pill can be used, however, the progestogen within may mimic symptoms of premenstrual syndrome despite the lack of ovulation. In these women, the contraceptive pill containing drospirenone may prevent the exacerbation of PMS. Estrogen can also be given by parenteral route, such as transdermal patches, implants and transdermal gel. GnRH analogues are effective in treating PMS; however, by introducing an iatrogenic menopausal state, women will experience hot flushes and/or night sweats. In addition, long-term GnRH-analogue use is associated with bone loss. Therefore, GnRH-analogue use should be accompanied by add-back estrogen-progestogen or tibolone therapy. Tibolone is a synthetic steroid that mimics estrogen and progesterone that, although it has a small risk of provoking PMS symptoms, these symptoms are reduced in comparison to combined estrogen and progestogen use.

Danazol has also been used for the treatment of PMS. Selective serotonin reuptake inhibitors are also used for the treatment of PMS. In rare cases, if medical treatment is not controlling severe PMS symptoms, total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy may be considered. In this case, estrogen-only therapy may control the menopausal symptoms. Estrogen replacement should be continued until the age of natural menopause.



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

For perimenopausal women, management of PMS symptoms can be difficult due to progestogen-induced PMS; treatment strategies should be tailored to the individual. These include continuous-combined hormone replacement therapy, particularly with the use of drospirenone. The treatment should address all concerns of the individual, i.e. contraceptive requirements and control of PMS and menopausal symptoms. In many cases, the use levonorgestrel intrauterine device may be ideal for endometrial protection.

KEY POINTS:

- Premenstrual syndrome is based on psychological and somatic symptoms which become apparent in the luteal phase of the menstrual cycle.
- The main goal of PMS management is to suppress ovulation, however, selective serotonin reuptake inhibitors are also useful.
- In perimenopausal women the use of exogenous progestogen, required for endometrial protection, may stimulate PMS-like symptoms.

REFERENCES:

- Kalantaridou SN, Borgelt LM, Dang DK, Calis KA. *Hormone Therapy in Women. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Eds, McGraw-Hill, 2016*
- Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. *Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. Am J Psychiatry. 2006;163(1):133-7*
- Chung SH, Kim TH, Lee HH, Lee A, Jeon DS, Park J, Kim Y. *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. J Menopausal Med. 2014;20(2):69-7*
- Baker LJ, O'Brien PMS. *Premenstrual syndrome (PMS): A peri-menopausal perspective. Maturitas 2012;72:121-125*
- O'Brien PMS, Backstrom T, Brown C, et al. *Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal Consensus. Arch Womens Ment Health. 2011;14(1):13-21.*

CASE 1

A 43-year-old woman reports gradually worsening PMS symptoms over the past 18 months. Her symptoms appear in the seven days before her menses, then resolve completely at onset of bleeding. Symptoms include hot flashes, breast tenderness, mood swings and cyclic weight gain. Menses occur monthly, but sometimes last nine days with variable spotting. How should the physician treat this patient?

CASE 2

A 45-year-old woman reports irritability, periods of crying, mood swings, and severe fatigue beginning one week before the start of menses and ending within three days after its onset. The symptoms have begun since she was 17 years old. She has received oral contraceptives containing drospirenone for fifteen years, with good control of her symptoms. She is afraid of taking contraceptive pills for a longer period. How should the physician treat this patient?

Genitourinary syndrome of menopause: hormonal management and laser treatment

Ivan Fistonc

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) stands for the variety of menopausal symptoms associated with physical changes of the vulva, vagina, and lower urinary tract, related with estrogen deficiency and process of ageing as well.¹ GSM is chronic and is likely to worsen over time, affecting up to 50% of postmenopausal women.² The symptoms related to GSM include genital symptoms of dryness, burning, irritation, but also sexual symptoms of lack of lubrication, discomfort or pain, and impaired function, as well as urinary symptoms of urgency, dysuria and recurrent urinary tract infections. All these symptoms may interfere with sexual function and quality of life.³ Most moisturizers and lubricants are available without prescription, at a non-negligible cost, and may provide only a temporary relief. Conversely, hormone replacement therapy (HRT) can provide quick and long-term relief.⁴

Local vaginal estrogen administration is the treatment of choice for vulvovaginal atrophy, although lacking long time efficacy and safety. However, many women do not accept local hormonal therapy or have absolute contraindications, such as a personal history of estrogen-dependent tumors, particularly endometrial and breast cancer.⁵

Laser-based treatments have been reported to stimulate collagen neogenesis and skin and tissue remodeling. As a result of the temperature increase, intermolecular cross-links that stabilize collagen triple-helix structure are broken, which leads to the shrinkage of collagen fibrils and improvement in tissue firmness. Laser has been used frequently in dermatological, ophthalmological and dental applications.⁶

Recently, results from studies that employ laser energy in the therapy of GSM, incontinence, vaginal distension syndrome and consequent reduced sexual performance.

Micro-ablative carbon dioxide (CO₂) laser induced a significant improvement of vaginal health in postmenopausal women improving dyspareunia related to vulvovaginal atrophy and sexual global performance as well.^{7,8} Simultaneously, SMOOTH-mode erbium YAG laser pulses deliver laser energy in a non-ablative, thermal-only manner, based on the pulsing sequence designed to achieve deep heating of the vaginal mucosa to around 60°C. Non-invasive SMOOTH:Yag laser mode produces vaginal collagen hyperthermia, followed by collagen remodeling and the synthesis of new collagen fibers, resulting in improved vaginal tissue tightness and elasticity.¹⁰

Er:YAG laser treatment has indicated that it may result in a clinically relevant improvement of stress urinary incontinence (SUI) with minimal adverse events of a transient nature. It is particularly effective in women with normal BMI and in younger women. Considering that the menopause has an irrelevant impact on the risk of urinary incontinence (UI) in general¹⁰, efforts should transfer to convenient, less invasive interventions during the reproductive phase of life, in order to prevent postmenopausal UI and its impact on quality of life.¹¹ Recent predictive model shows that best results in reducing SUI by Er:YAG laser treatment should be expected in younger women with a body mass index of ≤ 23.3 , average birth weight of >3.6 kg, ICIQ-UI at a baseline of ≤ 10 , and perineometer squeeze duration at a baseline of ≥ 3.5 seconds. The critical age for Er:YAG laser effect is 47.5 years.¹²



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Besides stress urinary incontinence, erbium laser technology is used for treatments of vaginal laxity, pelvic organ prolapse and vaginal atrophy. Several clinical studies covering all four indications were conducted with the aim to prove the efficacy and safety of this novel technology.

Breast cancer survivors (BCSs) often suffer from menopausal symptoms induced by systemic treatments, with a consequent negative effect on quality of life. They frequently face serious difficulties in their sexuality due to GSM. Unfortunately, systemic hormone therapy is contraindicated for BCSs and also vaginal estrogens at standard dosage might influence the risk of recurrence because they cause a significant increase of circulating estrogens. Laser thermotherapy has shown high level of effectiveness in those who were not able to use local hormonal therapy.¹³

REFERENCES:

1. Portman DJ, Gass MLS, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557–63.
2. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013;5: 437–47.
3. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4.
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155–72.
5. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. *Menopause*. 2017;24(7):728–753.
6. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al. Erbium laser in gynecology. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:4-8.
7. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Origoni M, et al. Microablative fractional CO2 laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. *J Endometriosis* 2014;6:150-6.
8. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:219-25.
9. Fistonc N, Fistonc I, Findri Gutek, et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women-a pilot study. *Lasers Med Sci*. 2016;31:635-43.
10. Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013; 74: 26 – 30
11. Fistonc N, Fistonc I, Lukanovic A, et al. First assessment of short-term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric* 2015;18(sup1):37-42.
12. Baseline ICIQ-UI score, body mass index, age, average birth weight, and perineometry duration as promising predictors of the short-term efficacy of Er:YAG laser treatment in stress urinary incontinent women: A prospective cohort study. *Lasers Surg Med*. 2018 Jan 23. doi: 10.1002/ism.22789. [Epub ahead of print]
13. Gambacianni M, Levancini M. Vaginal Erbium Laser: the second generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause (GSM) in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017;24(3):316-319.

CASE 1

N.N. is young woman at the age of 40 years. She is medical doctor working as general practitioner. She is devoted to her profession and well educated upgrading her medical knowledge all the time. She gave two vaginal births (3900 g, 3800 g; episiotomy). Her body mass index is 25. She met her partner relatively recently and their sexual life is frequent and intensive. Unfortunately, she developed breast cancer, healed successfully but due to premature menopause after chemo and radio therapy she developed extreme vulvo vaginal atrophy with marked dryness and dyspareunia. She was also scheduled on tamoxifen.

Dr. N.N. had no intention to experiment with local estrogen off label. She was not convenient with lubricants, refused ospemifene for its interference with tamoxifen, could not find local prasterone on the market and underwent Er:YAG laser treatment. After three laser sessions in a month between, she enjoys her sexuality after 18 months abstinence.

CASE 2

J.D. is 56 years business assistant. She delivered twice, girl 4100 g, and boy 3800 g. Both vaginally with episiotomy. Her BMI is 29. Soon after second delivery she reported moderate stress urinary incontinence (SUI) (ICIQ-UI=10) and vaginal relaxation syndrome (VRS). Vasomotor symptomatology is mild (up to 3 hot flashes in 24 hours) without vaginal dryness. Her new partner is 50 yrs. Ms. J.D.'s sexual gratification is low (PISQ12=31) since she is extremely embarrassed for incontinence and bulking. Pelvic floor muscle training failed for lack of compliance. She was scheduled to antimuscarinic with no effect. Her gynecologist recommended mesh support. In 2015 she underwent MiniArch procedure. There was no effect on SUI and she and her partner reported extreme dyspareunia. She extracted device.

After predicting her chance of 56% to reduce incontinence for at least as 30%, she decided for Er:YAG laser treatment for SUI and VRS. After three sessions in one month apart, she was happy with results reducing ICIQ-UI score to 0 and improved sexual gratification by PISQ 12 score to 40.



Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία
Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης



European Menopause
and Andropause Society

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457
E-mail: vfeleku@free-spirit.gr, Web site: www.free-spirit.gr

Γενικές Πληροφορίες



Περαιτέρω πληροφορίες ζητούνται από τον κάτοχο της άδειας εκμετάλλευσης κατά την αδειοδότηση ή περιλαμβανόμενα στη σχετική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Βρείτε το γινώμι το φάρμακο και αγοράστε
DAZ ως ανεξάρτητες συσκευασίες για **DA** ή φάρμακο
 Σαρλόμενταμ για **"CLT/PROLIA"**

Αναζητήστε αυτό το φάρμακο χρησιμοποιώντας τη λέξη κλειδί "prolia" με το γινώμι αδειοδότησης στο Ψηφιακό Αναγνωριστικό Φαρμάκων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΟΕΦ) της ΑΕΠΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ, με τη διεύθυνση www.oph.gr ή κλικ στο www.oph.gr ή στην εφαρμογή του ΟΕΦ. Αναζητήστε το γινώμι ή κλικ στο www.oph.gr ή στην εφαρμογή του ΟΕΦ. Αναζητήστε το γινώμι ή κλικ στο www.oph.gr ή στην εφαρμογή του ΟΕΦ. Αναζητήστε το γινώμι ή κλικ στο www.oph.gr ή στην εφαρμογή του ΟΕΦ.

GRCY-GRC-P-162-0517-050402

AMGEN[®]

AMGEN Hellas Ε.Π.Ε.
 Γραβιάς 4, 151 25 Μαρούσι
 Τηλ: 210 3447000, Fax: 210 3447050
 Email: info@amgen.gr, www.amgen.gr

 **prolia**[®]
 denosumab

ΔΡΑΣΤΕ ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΝΕΠΕΙΑ



Δορυφορικές Διαλέξεις

Παρασκευή 16 Μαρτίου 2018

17:15 -17:45

Δορυφορική Διάλεξη



Ο συνδυασμός κιτρικού ασβεστίου, βιταμίνης D3 και βιταμίνης K2-7 (Synosteo), μία στοχευμένη παρέμβαση στον οστικό μεταβολισμό

Προεδρείο: *Γ. Χριστοδουλάκος, Κ. Σαμαράς*

Ομιλήτρια: *Ε. Κούκκου*



FORSTEO[®]
teriparatide*

encluvant 01-FOR-2/2018



*** ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δόση 80 microliters περιέχει 20 micrograms τεριπαρατίδης.

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 2,4 mL περιέχει 600 micrograms τεριπαρατίδης που αντιστοιχούν σε 250 micrograms ανά mL.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΙΑ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ: ΤΗΛ: 210-6294629, FAX: 210-6294630, e-MAIL: orders@lilly.gr

www.lilly.gr



Γενικές Πληροφορίες

Ημερομηνία Συνεδρίου - Χώρος διεξαγωγής

Το 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης θα πραγματοποιηθεί στην Αθήνα, στη Στοά του Βιβλίου (Αρσάκη 4, Αθήνα 105 64), στις 16-17 Μαρτίου 2018.

Γλώσσα Συνεδρίου

Η επίσημη γλώσσα του Συνεδρίου είναι η Ελληνική και η Αγγλική.

Έκθεση Συνεδρίου

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί έκθεση φαρμακευτικών και άλλων προϊόντων, καθώς και ιατρικού εξοπλισμού.

Ιστοτόπος Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

www.emmino.gr

Κονκάρδες Συνεδρίου (Badges)

Οι κονκάρδες (badges) παραδίδονται από τη γραμματεία του Συνεδρίου και είναι απαραίτητες για την είσοδο τόσο στους συνεδριακούς χώρους όσο και στην έκθεση καθ' όλη τη διάρκεια του Συνεδρίου. Οι κονκάρδες φέρουν γραμμωτό κώδικα (barcode), ώστε να ελέγχεται η είσοδος και η έξοδος από την συνεδριακή αίθουσα.

Βεβαιώσεις Παρακολούθησης

Η παράδοση των βεβαιώσεων παρακολούθησης θα γίνει από τη Γραμματεία του Συνεδρίου, το **Σάββατο 17 Μαρτίου 2018**, μετά τη λήξη του Συνεδρίου.

Πιστοποιητικά Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Το επιστημονικό πρόγραμμα του Συνεδρίου θα μοριοδοτηθεί με **δεκατέσσερα (14) Μόρια** Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (Π.Ι.Σ.), ο οποίος είναι ο επίσημος φορέας για τη μοριοδότηση, μετά την υπογραφή σχετικής σύμβασης με την U.E.M.S. (Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών). Με βάση την ισχύουσα νομοθεσία, **δικαίωμα παραλαβής πιστοποιητικού με μοριοδότηση έχει κάθε Σύνοδος-Ιατρός ο οποίος έχει παρακολουθήσει τουλάχιστον το 60% των ωρών του Επιστημονικού Προγράμματος. Δορυφορικά συμπόσια και διαλέξεις επιχορηγούμενα από φαρμακευτικές εταιρίες δε μοριοδοτούνται.** Η καταμέτρηση του χρόνου παρακολούθησης θα γίνεται με τη χρήση αναγνωστών γραμμωτού κώδικα (barcode scanners) στις κονκάρδες των Συνέδρων. Η αποστολή των πιστοποιητικών θα γίνει ηλεκτρονικά 15 ημέρες μετά τη λήξη του Συνεδρίου, με την προϋπόθεση συμπλήρωσης του εντύπου αξιολόγησης, το οποίο θα προμνησθούν οι Σύνοδοι κατά την εγγραφή τους.

Lecalcif

cholecalciferol

Δύναμη
φωτός

ADWLECR/RAF/02/01_2018

Για συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε στα τηλέφωνα της εταιρείας

RAFARM A.E.B.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Κορίνθου 12, 15451 Ν. Ψυχικό, Αθήνα

Τηλ.: 210 67 76 550/1 • Fax: 210 67 76 552 • e-mail: info@rafarm.gr • www.rafarm.gr





Γενικές Πληροφορίες

Πληροφορίες για Ομιλητές - Προέδρους - Συντονιστές

Κατά τη διάρκεια του Συνεδρίου θα λειτουργεί γραμματεία παραλαβής παρουσιάσεων. Παρακαλούνται οι ομιλητές να παραδίδουν την παρουσίασή τους στη γραμματεία παραλαβής παρουσιάσεων τουλάχιστον μία ώρα πριν από την προγραμματισμένη ώρα παρουσίασης της ομιλίας τους. Παρακαλούνται όλοι οι συμμετέχοντες Πρόεδροι - Συντονιστές - Ομιλητές του Συνεδρίου να τηρήσουν αυστηρά τους χρόνους.

Εγγραφή - Δικαίωμα Συμμετοχής

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
Ειδικοί Ιατροί	150,00 €
Ειδικευόμενοι Ιατροί	100,00 €
Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	70,00 €
Προπτυχιακοί Φοιτητές, Μαίες, Νοσηλεύτες	ΔΩΡΕΑΝ

Οι συμμετέχοντες είναι απαραίτητο να προσκομίζουν κατάλληλο έγγραφο που θα επιβεβαιώνει την ιδιότητά τους

Το δικαίωμα συμμετοχής των Συνέδρων-Ιατρών περιλαμβάνει:

- Παρακολούθηση του Συνεδρίου
- Έντυπο υλικό του Συνεδρίου
- Είσοδο στην έκθεση των φαρμακευτικών εταιριών
- Βεβαίωση Παρακολούθησης
- Πιστοποιητικό Συμμετοχής με μόρια εφόσον έχει καλυφθεί ο απαιτούμενος χρόνος παρακολούθησης

* Στις παραπάνω τιμές συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ 24%

Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία
Κλιμακτηρίου
και Εμμηνόπαυσης



Β. Σοφίας 76, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210 7286284, Fax: 210 7233330
E-mail: info@emmino.gr

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457
E-mail: vfelekou@free-spirit.gr, Web site: www.free-spirit.gr



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης EMAS SCHOOL 2018: Managing Ovarian Aging in the Context of Chronic Disease

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή θα ήθελε να ευχαριστήσει θερμά τις ακόλουθες εταιρίες, η συνεργασία και η προσφορά των οποίων συνέβαλε ουσιαστικά στην πραγματοποίηση του Συνεδρίου:



Idéos®

500mg Calcium + 400 IU Vit D₃

Συνδυασμός Ασβεστίου & Βιταμίνης D



Για όλους όσους το χρειάζονται...

...2 φορές την ημέρα

Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευθείτε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.



BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τσιτσίου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111 • E-Mail: mailbox@vianex.gr • INTERNET: <http://www.vianex.gr>

• ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδημίου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη, Εύοσμος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 861683

LABORATOIRE
innotech
INTERNATIONAL

VM PRIME FOR WOMEN • D3 LIQUID
 OMEGA-3 DOUBLE STRENGTH • ULTIMATE BONE SUPPORT
 από τη Solgar



Η φυσική πρόταση για την εμμνόπαυση

VM PRIME FOR WOMEN

Προηγμένη πολυφόρμουλα που απευθύνεται σε εμμνοπαυσιακές και μετά-εμμνοπαυσιακές γυναίκες. Προμηθεύει διατροφικά στοιχεία που ενισχύουν τα οστά, στηρίζουν την καρδιαγγειακή υγεία και βοηθούν στην αποτελεσματική διαχείριση των συμπτωμάτων της εμμνόπαυσης.

OMEGA-3 DOUBLE STRENGTH

Υψηλής ισχύος Omega-3 λιπαρά οξέα ψυχρής έκθλιψης, για την ορμονική ισορροπία και τη μείωση της έντασης και της συχνότητας των εμμνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

D3 LIQUID

Υψηλή συγκέντρωση βιταμίνης D στην πιο βιοδιαθέσιμη μορφή (χοληκαλσιφερόλη) για επαρκή κάλυψη των καθημερινών αναγκών των εμμνοπαυσιακών γυναικών. Απαραίτητο για την απορρόφηση και αξιοποίηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από τα οστά.

ULTIMATE BONE SUPPORT

Προηγμένη φόρμουλα για ενδυνάμωση και διατήρηση των οστών. Περιέχει όλα τα απαραίτητα μέταλλα και τις βιταμίνες και δρα βοηθητικά σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης και οστεοπενίας.



ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ



Τα προϊόντα κυκλοφορούν στην Ελλάδα αποκλειστικά από την ISOPLUS A.E. • ΑΘΗΝΑ, Τ. 210 95 79 707 • ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, Τ. 2310 028 668

e-mail: info@iso-plus.gr • www.healthyme.gr



healthyme.gr

ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΙΑΤΡΩΝ & ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΩΝ. • Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ισορροπημένη διατροφή.
 Αριθ. Πρωτ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ (με τη σειρά εμφάνισης των προϊόντων): 67900/05.09.2013, 30831/15.04.2013, 6074/31.01.2006, 80582/16.11.2011



Labous®

αιθινυλοιστραδιόλη 0,03mg / οξική χλωρμαδινόνη 2mg



www.elpen.gr

ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Παιτήρα Αττικής 160 09, Τηλ.: 210 60 39 326-9
Γραφία Επιστημονικής Ενιμύρισης
• Παπαδομανωτοπούλου 41, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 88 712
• Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459 920-1