**Klimakterium, menopauza**

* období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem sénia
* dle WHO – období začínající přibližně jeden rok před menopauzou a charakterizované již nastupujícími klinickými obtížemi
* nejčastěji se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem života ženy

**Menopauza**

* poslední menses, po kterém následuje alespoň jeden rok amenorea, určeno retrospektivně

**Premenopauza**

* období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu

**Perimenopauza**

* období rok před a rok po menopauze

**Postmenopauza**

* část života po menopauze (začíná rok po poslední menses)

**Senium**

* někdy se vyčleňuje z postmenopauzy jako samostatný pojem
* období života po 65. roku
* charakteristické ústupem sekundárních pohlavních znaků

**Předčasná menopauza –** označováno spíše jako **předčasné ovariální selhání (POF)**

* ve věku nižším než 40 let
* **indukovaná menopauza** – zástava menstruace chirurgickým odstraněním ovarií nebo iatrogenním ukončením jejich funkce chemoterapií či aktinoterapií

**Fyziologie klimakteria**

* základní příčinou je **vyčerpání folikulů v ovariu** 🡪 nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů
* s klesajícím počtem folikulů klesá odpověď organismu na stimulaci gonadotropiny 🡪 proto pomocí zpětné vazby mezi ovariální estrogeny a hypotalamo-hypofyzární osou stoupá produkce gonadotropinů
* nejdříve je patrný **pokles inhibinu** (ten se ale standardně nevyšetřuje), další je na řadě **vzestup FHS**, který je později následovaný postupným **vzestupem** **LH**🡪**perimenopauza** – ↑ FSH a normální LH
* s dalším snižováním počtu ovariální folikulů dochází k **poklesu**tvorby **estradiolu** a **progesteronu** (androgeny se nadále tvoří) 🡪 toto vede k prodlužování menstruačního cyklu až nakonec zcela ustane
* dochází k **dalšímu nárustu FSH (4-10 x)** a **LH (3-7 x)**🡪**postmenopauza –** ↑ FSH i LH
* v postmenopauze estrogeny nadále vznikají jen konverzí**androgenů** v periferní tukové tkáni, hlavním estrogenem klimakteria je **estron**
* **Laboratorní známky klimakteria:**
* **FSH >40 IU/l**(platí i pro předčasné ovariální selhání)
* 17β-estradiol <0,1 nmol/l

**Anatomické změny**

* **atrofie ovarií –**pravděpodobně geneticky programovaná
* **atrofie dělohy a endometria**(do 5 mm)
* **pochva –**ztráta elasticity, zkrácení, ztenčení sliznice, změna pH na neutrální až alkalické, suchost
* **atrofie vaziva a svalů pánevního dna**
* **prs –**involuce žlázového tělesa
* **extragenitálně –**změna tělesné hmotnosti, ↓elasticity pojivové tkáně, osteoporóza, redistribuce podkožního tuku, atrofie sliznice uretry, atrofie uretrálního sfinkteru, ↑ pigmentace ↓ elasticity kůže

**Klinické projevy nedostatku estrogenů**

1. **Poruchy menstruačního cyklu**
* **dysfunkční krvácení** – relativní hyperestrinismus vede k hyperproliferaci endometria a ke krvácení
* **oligomenorea –**cyklus delší než 35 dní
* **menoragie** – krvácení delší než 7 dní
* **hypermenorea** – více než 7 vložek/den
* **hypomenorea** – méně než 2 vložky/den
* **amenorea**– vynechání cyklu, konečná fáze (diff. dg. gravidita – zejména u předčasné menopauzy)
1. **Akutní změny – Klimakterický syndrom**
* neohrožují ženu na životě, ale zhoršují kvalitu života
* symptomy lze objektivizovat pomocí **[Kuppermanova indexu](https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-3/?pdf=140" \t "_blank)**nebo dotazníků: [**WHQ**](https://www.researchgate.net/publication/226793375_The_Women%27s_Health_Questionnaire_WHQ_The_development_standardization_and_application_of_a_measure_of_mid-aged_women%27s_emotional_and_physical_health)**,**[**MENQOL**](https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/MENO/A/MENO_21_8_2013_10_30_BUSHMAKIN_MENO-D-13-00245_SDC1.pdf)
* **vazomotorické (vegetativní) symptomy**
* **návaly horka** – vznikají spontánně nebo po vyvolávajících momentech (stres, alkohol, káva…), trvají průměrně 3-4 minuty, začínají pocitem horka a pálení a šíří se od hlavy kaudálně, příčinou je porucha termoregulace v hypotalamu
* **pocení** – často následuje návaly horka, někdy jako noční pocení
* intenzita a frekvence obtíží postupně klesá s délkou estrogenního deficitu až vymizí úplně
* terapie - farmakologická
* **hormonální substituční terapie (HRT)**
* lze užít i **fytoestrogeny** – rostlinné látky se slabou estrogenní aktivitou, ve formě potravinových doplňků, jsou považovány za málo účinné, s nedostatečně definovanými účinky, včetně účinků nežádoucích
* **psychické symptomy**
* nespavost, změny nálad (deprese, anxiozita), snížení libida, poruchy soustředění a paměti
* terapie: režimová opatření, psychoterapie, anxiolytika, antidepresiva; omezený vliv HRT
* **neurovegetativní**
* palpitace, stenokardie, bolesti hlavy, žaludeční neuróza, obstipace…
1. **Střednědobé změny**
* **změny genitálu –**viz výše – anatomické změny
* **změny močového měchýře a uretry**
* estrogenové receptory má i močový měchýř a uretra → anatomické a funkční změny → polakisurie, nykturie, urgence, rozvoj inkontinence moči
* atrofie sliznice, porucha závěsného a podpůrného aparátu, atrofie uretrálního sfinkteru
* **kůže a kožní adnexa**
* úbytek estrogenů → atrofie kůže, atrofie cév zásobujících kůži, ztráta vody v kůži 🡪 ↓turgoru
* změna poměru androgeny/estrogeny → zvýšené ochlupení v obličeji, redukce pubické a axilární oblasti, prořídnutí a ztenčení vlasů, vypadávaní vlasů, lámavost nehtů
* **GIT**
* suchost v ústech, chronická gingivitida, parodontóza, krvácení z atrofie sliznic, obstipace
1. **Dlouhodobé změny**
* **osteoporóza**
* ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen
* **progresivní systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou mechanickou odolností, která jedince predisponuje ke zvýšenému riziku fraktury**
* definována jako úbytek kostní hmoty (BMD – bone mineral density) pod 2,5 standardní odchylky od hodnot zdravých osob – **tzv. T-skóre**, **Z-skóre** hodnota adjustovaná na daný věk
* normální hodnota je -1 SD, pokud mezi -1 a -2,5 jedná se o **osteopenii**
* maximum kostní hmoty je mezi 30-35. rokem věku ženy
* deficit estrogenů po menopauze vede k nárůstu počtu osteoklastů a zvýšení jejich aktivity 🡪 výsledkem je zvýšení kostní resorpce vyvolané osteoklasty a pokles denzity kostního minerálu
* nejrychlejší úbytek je asi 3-4 roky po menopauze
* klinika: často žádné příznaky, můžou být bolesti kloubů, kostí, páteře, fraktury po minimálním traumatu, kompresní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku femuru, zlomeniny zápěstí…
* diagnostika:
* **denzitometrie**: pomocí dvouenergiové rentgenové **absorbciometrie (DXA) –**používá se velmi slabé rentgenové záření (2–12 mikrosevert) o dvou energiích, které je pohlceno kostní tkání. Standardně měříme kostní denzitu v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Naměřená denzita se pak srovná s hodnotami zdravých osob – T-skóre (viz výše), Z-skóre (viz výše).
* [**FRAX**](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=39)**(Fracture Assessment Tool)**: zhodnocení desetiletého rizika osteoporotické zlomeniny. Používá několik rizikových faktorů: věk, pohlaví, BMI, anamnézu fraktury, kouření, konzumaci alkoholu a další. Původně byl vyvinut jako nástroj k vyhledávání rizikových pacientů, ale některé země jej používají jako doplněk či alternativu k denzitometrii (USA, GB)
* prevence a léčba
* primární prevence – dosažení maxima kostní hmoty podmíněného geneticky a jeho udržení
* sekundární prevence – má zabránit akcelerovanému úbytku kostní hmoty při deficitu estrogenů po menopauze
* dostatečný příjem **vápníku, vitaminu D**, přiměřená fyzická aktivita
* **HRT** – ideálně zahájit včas jako formu prevence
* léky ↓kostní resorpci: **bisfosfonáty, kacitonin**, **selektivní** **modulátory estrogen. receptorů**
* **kardiovaskulární systém**
* estrogen má ochranný vliv na choroby kardiovaskulárního systému
* nedostatek estrogenu – zvýšení koncentrace TAG, celkového cholesterolu (zvýšení LDL a snížení HDL) 🡪 proaterogenní změny 🡪 ateroskleróza 🡪 ICHS/ICHDK/CMP
* riziko onemocnění kardiovaskulárního systému je 4x ↑ po menopauze než před ní
* **metabolismu sacharidů**
* ↑ inzulinová rezistence – rovněž riziko ICHS (podpora aterogeneze, ↑ riziko hypertenze)
* **sexualita**
* nepříznivě působení vazomotorických potíží a urogenitální atrofie
* snížení androgenní aktivity po ovarektomii nebo při zvýšené plazmatické hladině globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) → snížení libida
* terapie: možná **lokální estrogenní léčba, tibolon**
* **centrální nervový systém**
* receptory pro estrogeny, progesteron, androgeny jsou i v oblasti CNS → menopauza přispívá k vývoji některých neurodegenerativních onemocnění
* **Alzheimer** (2-3 častěji u žen než u mužů)
* **Parkinson**
* mechanismy:
* snížení průtoku mozkovými cévami
* urychlení progrese aterosklerózy
* zhoršení reparačních dějů
* snížení tvorby synapsí, neurotransmiterů, neurotropních a růstových faktorů

**HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE**

* používají se preparáty
* **estrogenní (ET)**
* **estrogengestagenní (EGT) kombinovaná terapie**
* **tibolon**– účinek estrogenní, gestagenní, androgenní

**Indikace**

* **akutní klimakterický syndrom** – nejnižší účinná dávka, nástup za několik dní až týdnů
* **urogenitální symptomy** – nízkodávkové ET nebo vaginální estrogeny
* **předčasná menopauza –**zvýšené riziko osteoporózy a ICHS
* **osteoporóza** – HRT jako prevence i léčba, ideálně začít nejpozději do 5 let od menopauzy

**Absolutní kontraindikace**

* karcinom prsu, endometria (estrogen-dependentní nádory)
* nemaligní změny prsu (atypická hyperplazie, duktální CIS)
* neobjasněné vaginální (děložní) krvácení – riziko ca endometria
* TEN a plicní embolie – probíhající nebo v anamnéze
* alergie na přípravky
* neléčená hypertenze
* akutní onemocnění jater
* akutní hluboká žilní trombóza

**Riziko dlouhodobého užívání**

* užívání >5 let – riziko karcinomu endometria (RR 2,3-9,5), lze snížit při užívání EPT
* užívání >5 let zvýšené riziko karcinomu prsu (RR 1,35)
* užívání >10 let – riziko karcinomu ovaria (RR 1,6)
* zvýšené riziko TEN, CMP, ICHS
* zvýšené riziko kolorektálního karcinomu

**Preparáty**

* **Estrogeny**
* lze podávat perorálně, transdermálně, perkutánně, intramuskulárně, vaginálně nasálně
* veškeré nežádoucí účinky HRT jsou dány estrogeny
* bezpečné podání je 5 lety, ideálně u žen bez dělohy, u žen s dělohou v kombinaci s gestageny
* pokud podávané bez gestagenů u žen s dělohou nutná kontrola UZ min. á 6 měsíců (ca endometria)
* transdermální aplikace je bezpečnější zejména při TEN, onemocnění jater, DM
* **fytoestrogeny**(nelze považovat za alternativu HRT, jen doplněk)
* **Gestageny**
* vhodné v době premenopauzy (relativní hyperestrinismus, luteální insuficience)
* cyklické podávání asi 12 dní, začátek v druhé polovině cyklu
* kontinuálně při akutním klimakterickém syndromu
* **Kontinuální kombinovaná terapie**
* podávání buď 28 dní ve stejné dávce 🡪 atrofie endometria 🡪 pseudomenopauza
* nebo 28 dní s postupným poklesem dávky estrogenu a nárustem gestagenu od 2. půlky cyklu
* **Tibolon**
* syntetický steroid, má **estrogenní účinek**ve většině tkání (v kostech, urogenitální tkáně) – redukce syndromu klimakteria, **gestagenní**(endometrium), **antiestrogenní** (prso), parciální **androgenní** (zlepšení sexuálních funkcí)
* stejné kontraindikace jako HRT