

Il management diagnostico e clinico della perimenopausa

M.S. Giretti, P. Mannella, A.R. Genazzani, T. Simoncini

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva,
Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa

Introduzione

La perimenopausa rappresenta una delicata fase di transizione nell'esistenza femminile, in cui si verifica il passaggio dalla vita fertile a quella climaterica, con ampie fluttuazioni dei livelli degli ormoni sessuali circolanti fino all'instaurarsi di uno stato di amenorrea ipogonadica ipergonadotropa. Questo cambiamento comporta una serie di implicazioni affettive, psicologiche, sociali e soprattutto cliniche che si ripercuotono sull'esistenza della donna e che, se non adeguatamente gestite, potrebbero condizionare seriamente anche il benessere nella successiva menopausa.

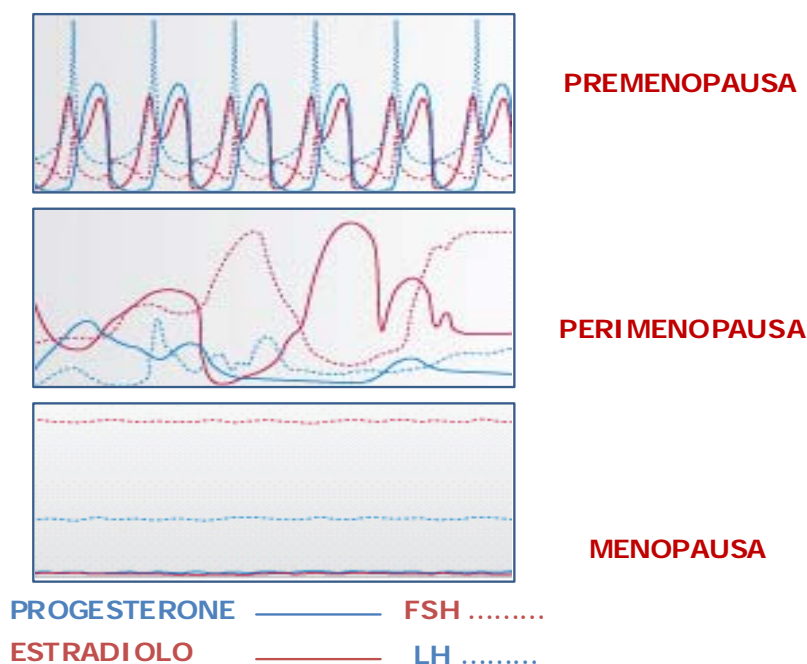
In questo contesto, l'intervento del ginecologo assume un ruolo chiave, finalizzato a preservare il benessere psico-fisico della donna, attraverso strategie terapeutiche mirate e suggerimenti comportamentali personalizzati caso per caso, senza mai dare nulla per scontato.

La transizione menopausale

La transizione menopausale è segnata dall'inizio delle prime irregolarità mestruali, in particolare dall'insorgenza di periodi più o meno lunghi di amenorrea, culminante nel "final menstrual period" (FMP) con la cessazione definitiva delle mestruazioni (1, 2). Sebbene esista un'ampia variabilità interpersonale, le irregolarità cominciano ad interessare la maggior parte delle donne a partire dai 45 anni (2) riflettendo il profondo cambiamento endocrinologico che si verifica in fase perimenopausale nell'organismo femminile. A questo proposito, mentre in passato si riteneva che le modifiche ormonali consistessero in un progressivo ipogonadismo con una lineare riduzione dei livelli circolanti (3) è oggi unanimemente dimostrata l'esistenza di ampie ed irregolari fluttuazioni ormonali, a cui si correla una sintomatologia altrettanto irregolare ed intermittente (4) (Tabella 1).

Tabella 1 - Fluttuazioni dei livelli ormonali nella transizione menopausale

**ASPETTI ENDOCRINOLOGICI DELLA
TRANSIZIONE PERIMENOPAUSALE**



Queste variazioni a carico degli ormoni steroidei di origine ovarica, si riflettono nell'andamento clinico della transizione menopausale e sono il frutto della progressiva deplezione dei follicoli ovarici che accompagna il continuo processo di invecchiamento riproduttivo (Fig.1) (5, 6). In risposta al calo degli estrogeni ovarici la produzione di gonadotropine aumenta a causa del ridotto feed-back inibitorio a livello ipotalamo-ipofisario. Inizialmente, l'aumento riguarda prevalentemente l'FSH, i cui livelli circolanti si innalzano più preco-

cedentemente rispetto a quelli di LH. Questo è dovuto alla relativa perdita di produzione di inibina da parte dell'ovaio depleto di follicoli (7, 8).

ASPETTI CLINICI DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

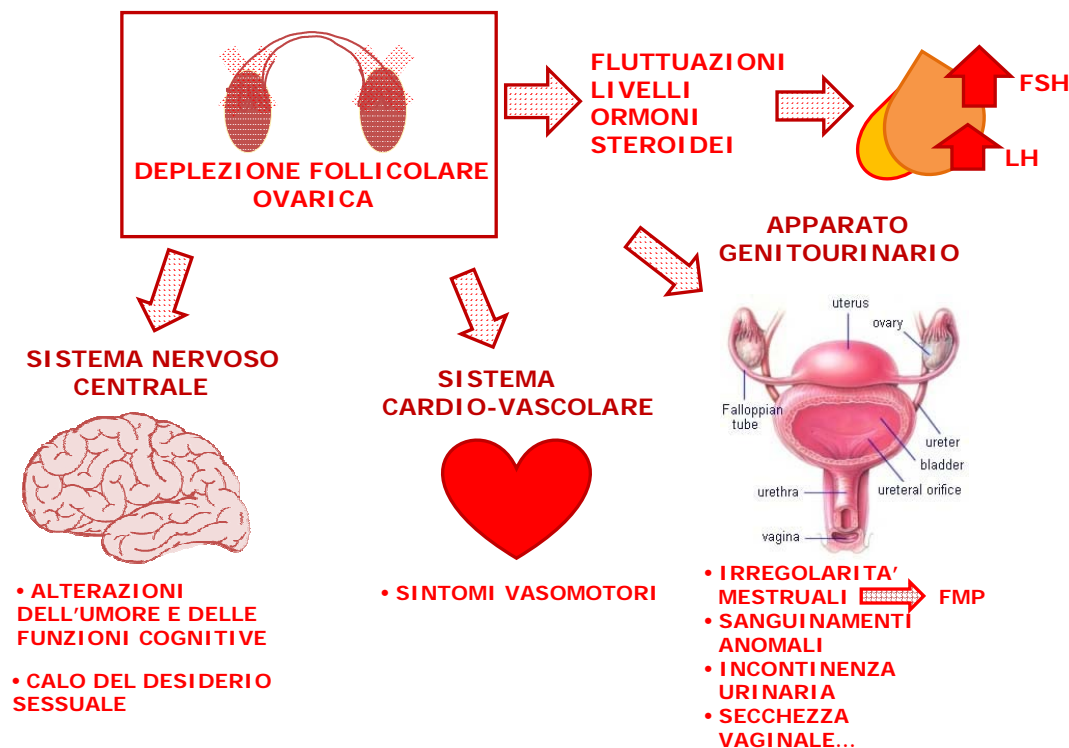


Figura 1 - Principali aspetti endocrinologici e clinici del quadro sindromico perimenopausale

L'aumento isolato della produzione di FSH causa di frequente nella fase iniziale della transizione menopausale un accorciamento dei cicli ovulatori con un aumento (e non con una diminuzione, come ci si potrebbe attendere) della produzione di estradiolo e di metaboliti estrogenici. Questo è dovuto sia all'aumento dei livelli circolanti della gonadotropina, sia alla ridotta produzione di inibina ovarica, che consente una risposta follicolare esagerata (9). Con il progressivo calo della riserva follicolare, i cicli divengono progressivamente più irregolari e più frequentemente anovulatori,

fino alla comparsa di periodi più o meno prolungati di amenorrea, caratterizzati da elevati livelli circolanti di gonadotropine intervallati da occasionali rialzi dei livelli di estradiolo e ancor meno frequenti picchi di produzione di progesterone (in occasione di eventi ovulatori) (4, 5).

Lo Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) (10), un trial longitudinale effettuato negli Stati Uniti di America, ha recentemente investigato le caratteristiche longitudinali dei cicli mestruali di donne in transizione menopausale. Lo studio ha permesso di analizzare le caratteristiche ormonali dei cicli anovulatori in questa popolazione. Questi cicli

sembrano essere differenziabili in tre categorie principali (11). Un gruppo di cicli sono caratterizzati da un aumento dei livelli di estradiolo seguito da un picco di LH, ma in assenza di una successiva produzione di progesterone, il che suggerisce una intatta risposta estrogenica dell'ovario ed una preservata produzione di LH a livello centrale, in presenza di un qualche difetto nella formazione o nella funzione del corpo luteo. Un secondo gruppo di cicli è caratterizzato da un normale aumento della produzione di estrogeni, in assenza di un picco di LH, suggerendo una iniziale compromissione della risposta ipotalamica e ipofisaria. Il rimanente gruppo di cicli anovulatori è invece caratterizzato da livelli elevati di LH e FSH in assenza di elevazioni significative delle concentrazioni di estrogeni, in maniera analoga a quanto avviene in postmenopausa.

Pur non esistendo indici certi o obiettivi, lo stato di progressione attraverso la transizione menopausale è clinicamente approssimabile mediante le caratteristiche del ciclo mestruale (12). Per convenzione una donna in tarda età riproduttiva che noti irregolarità (ritardi/anticipi) mestruali superiori ai sette giorni o che abbia avuto un salto di ciclo viene considerata in fase "precoce" della transizione menopausale. Quando siano stati presenti tra i tre e gli undici mesi consecutivi di amenorrea si parla di perimenopausa "avanzata", per parlare infine di postmenopausa dopo i 12 mesi di amenorrea. In generale, in presenza di un periodo di amenorrea di almeno tre mesi o di cicli mediamente superiori ai 45 giorni la probabilità

di andare incontro alla menopausa entro l'anno successivo è alta (13).

Il management diagnostico e clinico della perimenopausa

La perimenopausa è comunemente associata ad una sequela di disturbi di varia entità, quali cicli irregolari, sanguinamenti uterini anomali, vampate di calore, alterazioni dell'umore o affezioni del sistema urogenitale. Molte donne si rivolgono al curante o al ginecologo di fiducia in questa fase della vita a causa di una o più di queste manifestazioni, che necessitano di un inquadramento clinico e di un management appropriato. Nel contempo però, la gestione clinica della paziente in perimenopausa offre la possibilità di impostare un "check up" di salute che può avere risvolti importanti per la salute della donna. La possibile ricaduta di un corretto inquadramento clinico di quelle donne che giungono a questa fase della vita in modo relativamente asintomatico non deve pertanto essere sottovalutata, utilizzando il controllo annuale o quello in occasione dei primi sintomi legati alla perimenopausa come un'occasione per un inquadramento globale dello stato di salute femminile che vada oltre la sfera strettamente riproduttiva.

Lo studio del profilo glicemico e lipidico ed il controllo del regime alimentare possono garantire un sano metabolismo ed il mantenimento (od il recupero) di un equilibrato peso corporeo. La valutazione della pressione arteriosa, dell'attività fisica svolta, del consumo di tabacco e alcolici è fondamentale per valutare il ri-

schio personale di patologie cardiovascolari e per attuare specifiche misure preventive.

Poche ma mirate domande circa la storia mestruale, in particolare per la presenza di episodi prolungati di amenorrea, la durata dell'allattamento al seno, le abitudini dietetiche o l'uso di corticosteroidi sono efficaci per individuare i soggetti a maggior rischio di sviluppare osteoporosi dopo la menopausa, e per indicare l'esecuzione di esami diagnostici come la densitometria ossea e la programmazione di eventuali follow-up o di terapie specifiche, inclusa la supplementazione dietetica con calcio e vitamina D3.

Infine, poche parole possono essere utili per informare circa l'aumento del rischio di sviluppare tumori frequenti, quali il cancro del seno, del polmone e del colon-retto, e per consigliare i controlli appropriati o sensibilizzare la paziente ad aderire ai programmi di screening presenti sul territorio o ad intraprendere cammini personalizzati, in base alla specifica stima di rischio di patologia oncologica.

Sintomatologia della perimenopausa.

Sintomi vasomotori

La perimenopausa è caratterizzata da una serie variabile di sintomi che frequentemente sono di entità tale da indurre la donna a rivolgersi al proprio curante o ginecologo (Fig. 1). Il disturbo più frequentemente riferito è rappresentato dalle vampate di calore, associate o meno a sudorazioni notturne (14). Si tratta di sintomi vasomotori che raramente esordiscono nelle fasi precoci della perimenopausa, caratterizzando invece più spesso la transizione

menopausale avanzata e presentandosi con maggior frequenza e severità tra le pazienti più giovani. Sebbene la descrizione delle vampate di calore lasci raramente spazio a dubbi diagnostici, esistono condizioni cliniche che possono presentarsi nel periodo perimenopausale con caratteristiche simili, ponendo problemi di diagnosi differenziale (patologie tiroidee, aritmie cardiache, attacchi di panico...).

L'insorgenza della vampate di calore è associato alle fluttuazioni irregolari dei livelli circolanti di estrogeni tipici di questa fase di transizione, più che al calo assoluto dei livelli di questi ormoni. Per questo, dopo un corretto inquadramento clinico, la terapia più efficace è rappresentata dall'intervento con ormoni steroidei, finalizzato alla stabilizzazione delle concentrazioni plasmatiche steroidee (15, 16). La terapia ormonale sostitutiva è in questo senso efficace nelle pazienti amenorroiche o comunque in fase "avanzata" di transizione menopausale. Al contrario, in pazienti più giovani e con cicli irregolari, è più adatto l'uso di un contraccettivo orale a basso dosaggio (20 mcg di etinilestradiolo), che consente di controllare efficacemente il ciclo mestruale e che offre il beneficio aggiuntivo della contraccezione, dato che la donna può ancora avere cicli ovulatori e quindi restare incinta.

Qualora invece l'utilizzo degli ormoni fosse controindicato (storia personale di tumore della mammella, presenza di anomalie dei fattori della coagulazione, fumo, rischio clinici di trombosi venosa profonda) si può ricorrere ad altre strategie terapeutiche come l'uso di farmaci neuro attivi come gli antidepressivi che

inibiscono il re-uptake della serotonina (venlafaxina), che hanno tuttavia efficacia ridotta rispetto alla terapia ormonale (17).

Data la frequente insorgenza di disturbi di ansia e dell'umore in perimenopausa (18), la corretta valutazione di questi aspetti della paziente è fondamentale. Il trattamento ormonale o con anti-depressivi dei sintomi climaterici

ci spesso esita in un miglioramento significativo anche di questi aspetti, quando questi siano esorditi in perimenopausa.

MANAGEMENT CLINICO DELLA PERIMENOPAUSA

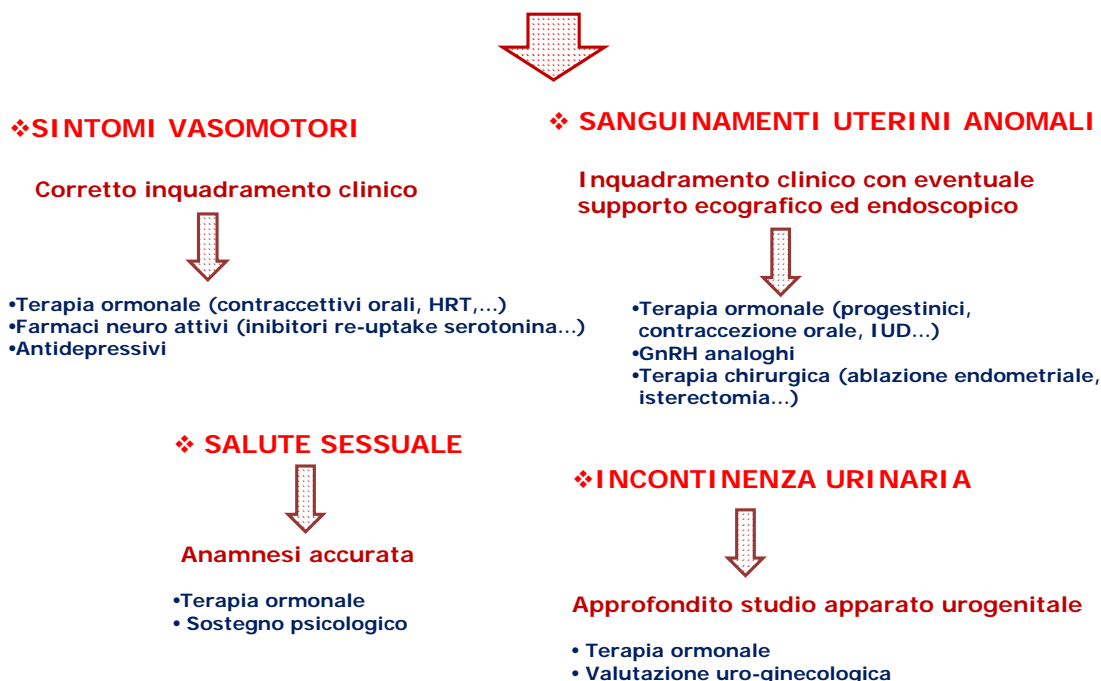


Figura 2 - Obiettivi e strategie terapeutiche durante la transizione menopausale

Sanguinamenti uterini anomali

In virtù dei cambiamenti ormonali tipici di questa fase della vita della donna, una ragione che spinge spesso la paziente a consultare il ginecologo è la comparsa di sanguinamenti uterini anomali (19). Si può trattare di semplici episodi di "spotting" intermestruali fino a vere e proprie meno-

metrorragie, spesso associate a cambiamenti della ciclicità mestruale, con cicli più frequenti insieme a salti di ciclo. Dato che in questa fase della vita della donna aumenta la frequenza di problematiche non funzionali che possono determinare la comparsa di alterazioni del ciclo (fibromi uterini, polipi endometriali, iperplasia

endometriale..), l'inquadramento clinico dovrà essere innanzitutto dedicato ad escludere una di queste cause eziologiche. L'esame clinico, associato all'ecografia transvaginale, eventualmente seguiti da un esame endoscopico diagnostico della cavità uterina permettono di completare la valutazione della donna e di propendere per una o l'altra diagnosi. In ogni caso, l'anamnesi è forse il presidio diagnostico più utile, che permette di caratterizzare al meglio l'andamento temporale delle irregolarità mestruali, la loro evoluzione per quanto riguarda i caratteri (intensità, quantità, aspetto..), cosa che spesso permette un orientamento diagnostico immediato.

In base alla diagnosi, le strategie terapeutiche vanno da un approccio di tipo conservativo con il ricorso a farmaci fino al trattamento chirurgico (20). In presenza di disturbi del ciclo su base funzionale, la terapia di prima istanza dovrebbe sempre essere quella farmacologica. Nella maggioranza dei casi, questa consiste nella somministrazione di un contraccettivo orale a basso dosaggio (21) o nella supplementazione con progesterone naturale o con un progestinico di sintesi per 14-16 giorni al mese, al fine di sostenere l'endometrio in presenza di cicli anovulatori, in cui sia carente la funzione luteale (19). Un approccio alternativo e molto efficace è rappresentato dal posizionamento di un dispositivo intrauterino medicato (IUD) che rilasci levonorgestrel all'interno della cavità uterina (19, 22, 23). Questi dispositivi offrono molteplici vantaggi. Infatti sono generalmente semplici e poco fastidiosi da inserire, consentono un controllo ottimale del ciclo in

presenza di bassissimi livelli circolanti del progestinico, proteggono efficacemente l'endometrio dal rischio di sviluppare iperplasia per l'aumentata esposizione agli estrogeni dovuta ai cicli anovulatori ed hanno un'ottima efficacia contraccettiva. In aggiunta, offrono anche il vantaggio clinico non trascurabile di permettere, una volta che la donna completi la transizione menopausale, un trattamento sostitutivo estrogenico senza la necessità di aggiungere un progestinico per via generale, consentendo un ottimale controllo dei sintomi minimizzando gli effetti collaterali legati ai progestinici (cefalea, tensione addominale).

Gli analoghi del GnRH sono presidi molto efficaci per contrastare le menometrorragie della perimenopausa (19, 24), particolarmente in presenza di una fibromatosi uterina, ma sono più costosi e possono essere prescritti solo dietro piano terapeutico di struttura accreditata e con le restrizioni della nota 51 (metrorragia, per preparazione ad intervento chirurgico di fibromatosi uterina o in presenza di fibromi inoperabili). Inoltre, è prevedibile attendersi una recidiva della sintomatologia alla sospensione della cura, e la comparsa degli effetti collaterali collegati allo stato menopausale indotto da questi farmaci.

Tra le opzioni chirurgiche, in presenza di meno-metrorragie disfunzionali l'ablazione endometriale rappresenta un trattamento poco invasivo e ripetibile, anche se generalmente di durata limitata nel tempo (25). Quando il ricorso ad un trattamento chirurgico radicale sia obbligato, magari per il fallimento di altre strategie conservative (terapia farmacologica, chi-

rurgia mini invasiva,...) lo strumentario della moderna chirurgia consente ormai l'esecuzione per via laparoscopica dell'intervento di isterectomia nella grande maggioranza dei casi, anche in presenza di fibromatosi uterine voluminose, per cui le strutture sanitarie dovrebbero poter offrire alla maggioranza della pazienti che necessitano di questa opzione la possibilità di un trattamento mini-invasivo al fine di apportare benefici immediati ed un rapido miglioramento della qualità della vita nella maniera meno aggressiva possibile per il corpo della paziente.

Incontinenza urinaria

Prima di procedere alla chirurgia, è comunque opportuno studiare approfonditamente lo stato del pavimento pelvico e dell'apparato urogenitale. La ridotta estrogenizzazione della mucosa uretrale e del trigono vescicale possono inoltre aggravare una incontinenza urinaria da sforzo, che compromettono gravemente la qualità di vita generale e sessuale della paziente (26). I benefici effetti del trattamento ormonale possono inoltre ripercuotersi anche al livello urogenitale contribuendo al trofismo delle mucose con una minor incidenza di sintomi quali infezioni vaginali, cistiti, dispareunia. In tutti i casi, in vista di una procedura chirurgica in una donna in perimenopausa, la valutazione uro-ginecologica tesa a comprendere l'opportunità di una ricostruzione del pavimento pelvico e/o dell'inizio di un percorso di riabilitazione perineale sono sempre di grande utilità.

Salute sessuale

Uno tra i cambiamenti più rilevanti riferito da molte donne già al momento della transizione menopausale è rappresentato dal calo del desiderio sessuale associato in maniera variabile ad un discomfort ingravescente durante i rapporti (27). Quando sollecitato, questo fenomeno è riferito da un numero elevato delle pazienti in questo periodo, che spesso lo percepiscono come qualcosa di inevitabile, sebbene molto peggiorativo della propria qualità di vita. Il calo del desiderio nella donna in transizione menopausale è strettamente condizionato da una serie di fattori emotivi e di vita, oltre che dai cambiamenti ormonali. Molte donne vivono infatti la menopausa, non solo come la fine della vita riproduttiva, ma anche come la perdita del proprio ruolo di donna e della propria femminilità. Il progressivo cambiamento del corpo associato alla scomparsa del flusso mestruale, è spesso interpretato come un segno di invecchiamento e di decadimento psicofisico che va ad aggravare la qualità della sessualità di coppia, già compromessa dalle conseguenze dell'ipoestrogenismo sulla vaginale, come la secchezza vaginale e la dispareunia durante i rapporti, o la comparsa di perdite di urina o di sangue, fonte di disagio verso il partner. Un ginecologo attento, deve valutare con cura tutti questi aspetti intervenendo con strategie terapeutiche farmacologiche, chirurgiche ma anche e soprattutto psicologiche. La paziente deve essere infatti aiutata a comprendere che la cessazione della funzione ovarica non corrisponde affatto alla fine anche della

sua vita di relazione e ancor più di quella sessuale (28).

L'approccio terapeutico ormonale in questi casi deve essere mirato innanzitutto a restituire un livello sufficiente di trofismo vaginale, sia con una terapia ormonale per via generale che, in alternativa, mediante una somministrazione locale di estrogeni. In caso di persistente calo del desiderio sessuale o di scarsa soddisfazione durante i rapporti, dovrebbe sempre essere considerata la possibilità di un deficit androgenico, che può essere valutato clinicamente ed eventualmente trattato con testosterone transdermico, deidroepiandrosterone (DHEA) orale o con steroidi sintetici ad azione combinata estrogenica ed androgenica, come il tibolone (29).

Perimenopausa come prevenzione

Come già accennato, la perimenopausa può costituire un'ottima occasione per il medico di fare prevenzione nei confronti di una serie di patologie comunemente associate con il processo di invecchiamento e che aumentano la loro incidenza tra le donne proprio in questo periodo della vita. Tra queste, vanno ricordate l'osteoporosi, la patologia cardio- e cerebro-vascolare e la patologia oncologica.

L'osteoporosi rappresenta una realtà di riscontro sempre più frequente nella nostra società in relazione al progressivo allungamento della vita media. Il grande impatto in termini di costi sociali e di alterazione della qualità della vita, sollecita un'accurata prevenzione di questa patologia, ancor più che semplici e banali interventi, se effettuati tempestivamente,

possono risolvere alla radice il problema. Il deficit estrogenico è il principale responsabile dell'aumentato turnover del tessuto osseo e del suo progressivo indebolimento fino allo sviluppo di fratture patologiche, anche per traumi di modesta entità (30). Prevenire in questo caso significa innanzitutto individuare precocemente i soggetti a rischio. A questo proposito, sono stati sviluppati diversi test diagnostici, anche se l'anamnesi rimane lo strumento più prezioso. Un banale "one-minute osteoporosis test", un questionario di 8 rapide domande, ci può indicare se la persona davanti a noi è a rischio o meno di sviluppare osteoporosi. Il risultato di questo test, può essere successivamente integrato in base al giudizio clinico da esami strumentali come la densitometria ossea computerizzata del femore e della colonna.

Al di là delle indagini diagnostiche, il ginecologo può comunque fare un'ottima prevenzione nei confronti dell'osteoporosi, anche semplicemente monitorando lo stile di vita delle pazienti: un corretto regime dietetico, con assunzione adeguata di Vitamina D (400 mg/die) e Calcio (1g/die), associato ad una buona attività fisica e ad un ridotto consumo di alcoolici e tabacco. Per quanto riguarda le possibili strategie terapeutiche farmacologiche, in assenza di controindicazioni, l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in periodo perimenopausale e nella donna in postmenopausa iniziale è la misura più razionale per la protezione dell'osso (31), riservando ad età più avanzate l'adozione di molecole quali i bisfosfonati o i SERMs.

PERIMENOPAUSA = PREVENZIONE



Figura 3 - Prevenzione della patologia tumorale in perimenopausa

Altro capitolo è la prevenzione della patologia cardiovascolare (32). Il ginecologo, trovandosi di fronte a donne in perimenopausa e dunque ancora giovani, può avere un ruolo importante per sensibilizzare la paziente circa il proprio rischio di sviluppare in futuro un evento cardiovascolare. Per quanto banale, un semplice monitoraggio della pressione arteriosa, del profilo lipidico e della glicemia, il controllo del peso corporeo e della distribuzione del grasso corporeo possono incidere notevolmente sul rischio cardiovascolare di queste pazienti, consentendo di svelare la presenza

di fattori di rischio correggibili. Va inoltre ricordato, che seppur vi siano forti disaccordi sull'utilizzo della terapia ormonale in postmenopausa per la prevenzione del rischio cardiovascolare, la maggior parte degli autori concordano nel riconoscere un ruolo protettivo della terapia ormonale sostitutiva contro la patologia cardiovascolare quando iniziata in fasi precocissime della menopausa.

In ultimo, ma non meno importante, è da ricordare il ruolo del ginecologo nella prevenzione della patologia tumorale, non solo ginecologica (33). In questo senso, il ginecologo inteso non come medico dell'apparato riproduttivo ma piuttosto come medico che cura

la salute della donna, deve indirizzare la paziente verso un completo check-up. In base alla storia della donna, della sua familiarità di pregresse esposizioni a sostanze cancerogene quali il fumo di sigaretta, dovranno essere prescritti semplici esami come la raccolta di sangue occulto nelle feci o degli esami delle urine andando a considerare dunque apparati anche al di fuori di quello genitale. Compito del ginecologo attento è di essere al fianco della donna anche in questo percorso, indirizzandola verso un corretto percorso di prevenzione e di diagnosi precoce della patologia tumorale.

Per ciò che riguarda la sfera ginecologica, oltre al routinario Pap-test per la prevenzione del cancro della cervice uterina (34), è indicato lo studio della mammella anche in associazione con i programmi di screening mammografico che, a seconda della regione di residenza, sono prestati gratuitamente dal Sistema Sanitario. Inoltre, non va dimenticato che proprio nel periodo perimenopausale la donna si trova più facilmente esposta ad un clima di iperestrogenismo relativo che comporta fenomeni di iperplasia e talvolta di progressione di eteroplasie endometriali. Anche in assenza di sanguinamenti anomali importanti, è buona pratica clinica l'esecuzione di almeno un'ecografia pelvica annuale che possa far

rilevare un eventuale aumento dello spessore endometriale non compatibile con l'età e con lo stato ormonale della donna. L'ecografia pelvica ha inoltre un ruolo fondamentale anche nello screening della patologia oncologica ovarica, purtroppo ancora oggi diagnosticata troppo in ritardo. A maggior ragione, un'ecografia pelvica in periodo menopausale e postmenopausale risulterà particolarmente indicata in quelle pazienti con anamnesi familiare positiva per tumori ovarici.

Conclusioni.

In conclusione, la perimenopausa rappresenta un passaggio cruciale per la vita della donna con numerose implicazioni psicologiche, sociali, cliniche. Compito del ginecologo è rappresentare una presenza affidabile ed obbiettiva, in grado di aiutare ad affrontare la fase di disagio psico-fisico che sta attraversando. Allo stesso tempo, questo delicato momento può essere utile per inquadrare la paziente, risolvere la sintomatologia se presente e soprattutto aiutarla con strategie mirate alla prevenzione delle patologie degenerative più comuni ed alla instaurazione di stili vita salutari, offrendo ad ogni paziente la possibilità di raggiungere e mantenere alti livelli di qualità di vita durante gli anni a venire.

Bibliografia

1. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., and Woods, N. (2001) Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gen Based Med* 10, 843-848
2. McKinlay, S. M. (1996) The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 23, 137-145
3. Gindoff, P. R., and Jewelewicz, R. (1986) Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril* 46, 989-1001
4. Santoro, N., Brown, J. R., Adel, T., and Skurnick, J. H. (1996) Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 1495-1501
5. Santoro, N., Crawford, S. L., Lasley, W. L., Luborsky, J. L., Matthews, K. A., McConnell, D., Randolph, J. F., Jr., Gold, E. B., Greendale, G. A., Korenman, S. G., Powell, L., Sowers, M. F., and Weiss, G. (2008) Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*
6. Richardson, S. J., and Nelson, J. F. (1990) Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 592, 13-20; discussion 44-51
7. Burger, H., Woods, N. F., Dennerstein, L., Alexander, J. L., Kotz, K., and Richardson, G. (2007) Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother* 7, S35-43
8. Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D., and von Muhlen, D. (2000) Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 645-651
9. Prior, J. C. (1998) Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 19, 397-428
10. Santoro, N., Lasley, B., McConnell, D., Allsworth, J., Crawford, S., Gold, E. B., Finkelstein, J. S., Greendale, G. A., Kelsey, J., Korenman, S., Luborsky, J. L., Matthews, K., Midgley, R., Powell, L., Sabatine, J., Schocken, M., Sowers, M. F., and Weiss, G. (2004) Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's

- Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2622-2631
11. Weiss, G., Skurnick, J. H., Goldsmith, L. T., Santoro, N. F., and Park, S. J. (2004) Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *Jama* 292, 2991-2996
 12. Brambilla, D. J., McKinlay, S. M., and Johannes, C. B. (1994) Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol* 140, 1091-1095
 13. Taffe, J., and Dennerstein, L. (2002) Time to the final menstrual period. *Fertil Steril* 78, 397-403
 14. Deecher, D. C., and Dorries, K. (2007) Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 10, 247-257
 15. Naftolin, F., Schneider, H. P., Sturdee, I. D., Birkhauser, M., Brincat, M. P., Gambacciani, M., Genazzani, A. R., Limpaphayom, K. K., O'Neil, S., Palacios, S., Pines, A., Siseles, N., Tan, D., and Burger, H. G. (2005) [Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond: position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society]. *Lijec Vjesn* 127, 94-96
 16. Harman, S. M., Brinton, E. A., Clarkson, T., Heward, C. B., Hecht, H. S., Karas, R. H., Judelson, D. R., and Naftolin, F. (2004) Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? *Endocrine* 24, 195-202
 17. Ladd, C. O., Newport, D. J., Ragan, K. A., Loughhead, A., and Stowe, Z. N. (2005) Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 22, 94-97
 18. Parry, B. L. (2008) Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 165, 23-27
 19. Duckitt, K. (2007) Medical management of perimenopausal menorrhagia: an evidence-based approach. *Menopause Int* 13, 14-18
 20. Jain, A., and Santoro, N. (2005) Endocrine mechanisms and management for abnormal bleeding due to perimenopausal changes. *Clin Obstet Gynecol* 48, 295-311

21. Kaunitz, A. M. (2001) Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 185, S32-37
22. Milsom, I. (2007) The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. *Contraception* 75, S152-154
23. Sitruk-Ware, R. (2007) The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception* 75, S155-160
24. Gutmann, J. N., and Corson, S. L. (2005) GnRH agonist therapy before myomectomy or hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 12, 529-537; quiz 528, 538-529
25. Dighe, S. V., Bain, C., and Parkin, D. E. (2005) Surgical treatment of bleeding problems in perimenopausal women. *J Br Menopause Soc* 11, 85-90
26. Van Voorhis, B. J. (2005) Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med* 118 Suppl 12B, 47-53
27. Gregersen, N., Jensen, P. T., and Giraldi, A. E. (2006) Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Status of incidence, pharmacological treatment and possible risks. A secondary publication. *Dan Med Bull* 53, 349-353
28. Cohen, L. S., Soares, C. N., and Joffe, H. (2005) Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 118 Suppl 12B, 93-97
29. Basson, R. (2007) Hormones and sexuality: current complexities and future directions. *Maturitas* 57, 66-70
30. Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., and Neer, R. M. (2008) Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 861-868
31. Gambacciani, M., Cappagli, B., Lazzarini, V., Ciaponi, M., Fruzzetti, F., and Genazzani, A. R. (2006) Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas* 54, 176-180
32. Collins, P., Rosano, G., Casey, C., Daly, C., Gambacciani, M., Hadji, P., Kaaja, R., Mikkola, T., Palacios, S., Preston, R., Simon, T., Stevenson, J., and Strambadiale, M. (2007) [Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal

woman--a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists].
Kardiol Pol 65, 1331-1346; discussion 1347-1349

33. Leslie, K. K., and Kumar, N. S. (1999) Endocrine cancer risks for women during the perimenopause and beyond. *Semin Reprod Endocrinol* 17, 359-370
34. Johnston, E. I., and Logani, S. (2007) Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women: lessons learned from human Papillomavirus DNA testing. *Cancer* 111, 160-165