

---

**LINEE GUIDA AOGOI**

---

**RACCOMANDAZIONI  
CLINICO-PRATICHE IN  
PERI-POSTMENOPAUSA  
E TERZA ETÀ**

**PROGETTO MENOPAUSA ITALIA**

## PRESENTAZIONE

L'interesse nei confronti delle tematiche relative all'età della menopausa è un fenomeno del tutto recente, strettamente connesso con l'aumento della vita media della donna a fronte di un'età di menopausa che non ha subito, invece, alcuna modificazione.

L'AOGOI è sempre stata protagonista, anche in questo campo, con l'esperienza del Progetto Menopausa Italia che da ormai dieci anni contribuisce con i suoi lavori e incontri scientifici che coinvolgono operatori distribuiti su tutto il territorio nazionale, a definire il trattamento preventivo e terapeutico delle problematiche relative al periodo della menopausa.

E' proprio l'esperienza del Progetto Menopausa Italia il punto di partenza da cui è nata la necessità per la nostra Associazione, di elaborare un documento di consenso. Momento di consenso che si rende estremamente utile specie in un campo, come la terapia ormonale e la menopausa, in rapida evoluzione tecnico-concettuale di conoscenze scientifiche e di pratica clinica nei riguardi della diagnosi, della prevenzione, dei trattamenti e degli aspetti psicosociali del problema.

Queste "Raccomandazioni", possono fornire al Ginecologo e/o al Medico che si occupa di problemi connessi alla menopausa, una traccia a cui ispirarsi nella sua pratica clinica.

Lo scopo è quello di realizzare un piccolo volume di facile e rapida consultazione, che fornisca i punti salienti per la diagnosi e trattamento della peri e postmenopausa.

Nella prima parte sono indicati dei percorsi di inquadramento clinico-diagnostico della sintomatologia relativa alla perimenopausa e postmenopausa, con particolare attenzione alla anamnesi familiare e personale anche allo scopo di individuare dei fattori di rischio per patologia dove può risultare particolarmente utile la sorveglianza clinica e l'attuazione di programmi di prevenzione, come alcune modifiche dello stile di vita.

Una particolare attenzione è riservata alle terapie, soprattutto a quelle ormonali, di cui vengono illustrati i preparati attualmente disponibili, i dosaggi, le possibili vie di somministrazione e gli schemi attuabili.

Nei vari capitoli dedicati specificamente all'individuazione del rischio fratturativo, oncologico e cardiovascolare, psico-neurologico, uroginecologico e sessuologico vengono affrontati i benefici, le limitazioni e i rischi della terapia ormonale, con la definizione di alcuni follow-up clinici in corso di trattamento, considerando gli effetti e i limiti di alcune scelte terapeutiche alternative.

Rimane essenziale, nell'approccio alle problematiche della menopausa, valutare gli effetti degli interventi preventivi e terapeutici, riconoscendo le difficoltà poste da una pratica clinica in continua evoluzione.

Un particolare ringraziamento a tutti i Colleghi che riuniti in Gruppi di Studio hanno portato avanti un lavoro di analisi e dibattito che ha permesso la stesura del consenso finale e la realizzazione del volume. Auspicio che possa diventare uno strumento operativo e di riferimento per il mondo ginecologico.

Giovanni Monni  
Presidente AOGOI

# RACCOMANDAZIONI CLINICO-PRATICHE IN PERI- POSTMENOPAUSA E TERZA ETA'

## Coordinatori

*Baldi Sonia, Becorpi Angela Maria, Bruni Vincenzina, Donati Sarti Costante, Graziottin Alessandra, Lello Stefano, Maffei Silvia, Marchesoni Diego, Nocera Francesca, Omodei Umberto, Ottanelli Silva, Trojano Vito, Vegna Giuseppe.*

## Partecipanti

*Agostinelli Daniele, Angeloni Claudio, Bucciantini Sandra, Chirico Carla, Cicinelli Ettore, Cristiani Paolo, Corrado Gemma, Dessole Salvatore, Dolfìn Giancarlo, Dubini Valeria, Fabiani Giuliano, Fiorillo Francesca, Forleo Patrizia, Gallo Mario, Gambacciani Marco, Garofalo Piernicola, Giulini Nunzio Antonio, Guarino Ciro, Guarino Roberto, Gullo Domenico, Lupo Antonio, Marino Leonardo, Mapelli Carlo, Mincigrucci Milena, Mozzanega Bruno, Pandolfo Maria Concetta, Quaranta Stefano, Stomati Massimo.*

---

Copyright © 2007

ISBN 88 - 6135 - 022 - 4

978 - 88 - 6135 - 022 - 9



**EDITEAM** s.r.l.  
GRUPPO EDITORIALE

Via Gennari, 81 - 44042 Cento (FE)  
Tel. 051.904181/903368 - Fax. 051.903368  
<http://www.editeam.it> - E-mail: [staff@editeam.it](mailto:staff@editeam.it)

Progetto Grafico: EDITEAM sas Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il consenso dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

# INDICE

Accoglienza alla donna in menopausa.....pag.	1
(S. Baldi, S. Ottanelli)	
Inquadramento clinico-diagnostico in peri- postmenopausa.....“	3
(S. Baldi, V. Bruni, S. Bucciantini, S. Dessole, G. Fabiani, D. Marchesoni, L. Marino, B. Mozzanega, V. Trojano)	
Menopausa prematura.....“	22
(S. Baldi, AM. Becorpi, C. Donati Sarti, S. Ottanelli)	
Trattamenti ormonali.....“	24
(S. Baldi, AM. Becorpi, C. Donati Sarti, S. Ottanelli)	
Rischio cardiovascolare e menopausa.....“	37
(S. Baldi, E. Cicinelli, C. Donati Sarti, S. Lello, S. Maffei)	
Osteoporosi.....“	48
(D. Agostinelli, C. Angeloni, AM. Becorpi, M. Gallo, M. Gambacciani, P. Garofalo)	
Terapia ormonale e rischio oncologico.....“	63
(G. Corrado, G. Dolfìn, C. Mapelli, U. Omodei)	
Menopausa, Sistema Nervoso Centrale e uso della Terapia ormonale.....“	67
(C. Chirico, F. Fiorillo, S. Lello, M. Mincigrucci, S. Quaranta, M. Stomati)	
Menopausa, apparato urogenitale e uso di TOS.....“	73
(N. A. Giulini, C. Guarino, R. Guarino, A. Lupo, V. Trojano, G. Vegna)	
Disfunzioni sessuali femminili in peri- postmenopausa.....“	79
(S. Baldi, V. Dubini, A. Graziottin, P. Forleo)	
Qualità di vita.....“	88
(D. Gullo, F. Nocera, S. Ottanelli, M. C. Pandolfo)	
Bibliografia di approfondimento.....“	93

# ACCOGLIENZA ALLA DONNA IN MENOPAUSA

S. Baldi, S. Ottanelli

## FATTORI DA CONSIDERARE NELLA CONSULENZA ALLA DONNA IN MENOPAUSA

Il medico deve essere conscio delle opinioni che derivano dalle convinzioni e dalla cultura femminile, che hanno un impatto sia sulla menopausa che sulle differenti opzioni terapeutiche. In sintesi, deve valutare ogni donna in menopausa singolarmente.

Riportiamo di seguito le proposte per una corretta consulenza.

- Incoraggiare a raccontare i propri sintomi e come questi sono conosciuti e compresi da familiari e amici. Inoltre questi soggetti possono essere utili alla donna nella comprensione delle terapie.
- Chiedere se vengono utilizzate alternative terapeutiche o rimedi popolari e se c'è interesse verso altre terapie. Inoltre, è importante conoscere quali trattamenti sono stati effettuati prima della nostra prescrizione.
- Al momento della consulenza evitare di screditare le terapie utilizzate fino a quel momento: essere comprensivi e disponibili aiuta a non compromettere un progetto terapeutico che sia accettabile per la donna.

## FATTORI CHE PERMETTONO DI COSTRUIRE IL CONSENSO CLINICO

- **Valutazione:** informarsi circa la valutazione dei rischi per la salute, dei fattori che influenzano la scelta delle condotte, degli obiettivi e dei metodi utilizzabili.
- **Consigli:** sono importanti la chiarezza, la specificità e la personalizzazione, oltreché le informazioni circa i benefici o i danni per la propria salute.
- **Accordo:** collaborare nel definire obiettivi e metodi di una terapia che sia appropriata, in base agli interessi della paziente ed essere disponibili a modificare i comportamenti.
- **Aiuto:** essere disponibili a modificare le terapie aiutando la donna a raggiungere abilmente gli obiettivi e le strategie terapeutiche, modificando anche i comportamenti o utilizzando trattamenti medici aggiuntivi appropriati (come ad esempio l'istituzione di terapie farmacologiche per il tabagismo o la contraccezione).
- **Organizzazione:** predisporre le modalità dei controlli, sia personalmente che per via telefonica, per assicurare assistenza e supporto finalizzato ad aggiustare il piano terapeutico se è necessario, compreso il ricorso a terapie più intensive o più specialistiche.

## FATTORI CHE MIGLIORANO L'ADERENZA E LA CONTINUAZIONE DEL TRATTAMENTO

- Coinvolgere la donna nel processo decisionale e accettare che tale decisione possa essere modificata.
- Il piano terapeutico e la continuazione della terapia devono quindi coinvolgere sia medico che paziente.
- Spiegare con chiarezza sia i rischi che i benefici del trattamento, personalizzando l'informazione e traslando le informazioni epidemiologiche al profilo di rischio personale.
- Chiarire rapidamente quali siano le preferenze personali di ogni singolo caso e utilizzare tali informazioni per modificare il regime terapeutico prescritto per continuare il trattamento.
- Dare sempre informazioni comprensibili alla donna.
- Aiutare la donna a imparare ad assumere le terapie con precisione.
- Raccomandare controlli adeguati, stabilendo appuntamenti regolari o per visita o per contatto telefonico.
- Valutare se possono essere sufficienti una o più terapie.

# INQUADRAMENTO CLINICO-DIAGNOSTICO IN PERI- POSTMENOPAUSA

S. Baldi, V. Bruni, S. Bucciantini, S. Dessole  
G. Fabiani, D. Marchesoni, L. Marino, B. Mozzanega, V. Trojano

La menopausa viene definita come la cessazione dei cicli mestruali per esaurimento della funzione follicolare ovarica.

La menopausa può essere spontanea o indotta da chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia pelvica. L'invecchiamento è un processo di modifica delle strutture e funzioni dell'organismo che avviene col passare del tempo in assenza di malattie.

L'invecchiamento del sistema riproduttivo femminile inizia con la nascita e continua con la perdita dei follicoli per atresia od ovulazione che non avviene necessariamente in modo costante.

Per praticità si può dividere in 7 periodi il ciclo di vita e invecchiamento continuo della donna: 5 precedenti e 2 seguenti la fine del ciclo mestruale (Fig. 1).

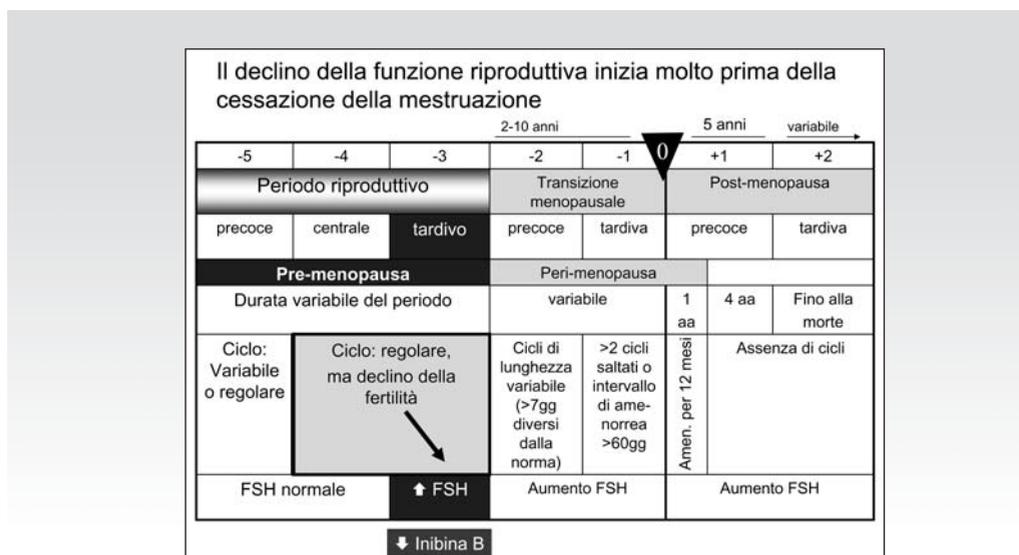


Figura 1

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

Il passaggio dalla fase riproduttiva della vita di una donna allo stato di transizione

menopausale alla postmenopausa comporta molte modificazioni sia fisiche che psichiche. Risulta difficile scindere i cambiamenti indotti dalla menopausa da quelli dovuti all'invecchiamento. Si hanno molte modificazioni connesse al metabolismo ormonale in relazione all'invecchiamento che però trovano il loro collocamento nel periodo di transizione menopausale. Inoltre alcune condizioni come l'obesità, il diabete, i disordini tiroidei e l'ipertensione si sviluppano più frequentemente nella mezza età.

Lo stato di transizione menopausale si caratterizza per un'alterata secrezione ormonale che si manifesta con irregolarità del ciclo mestruale fino alla completa cessazione delle mestruazioni (Figg. 2, 3).

Iter endocrino (Figg. 4-6).

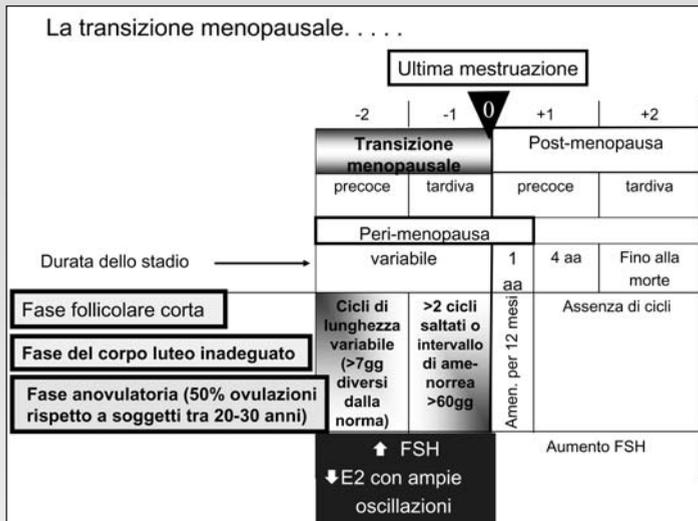


Figura 2

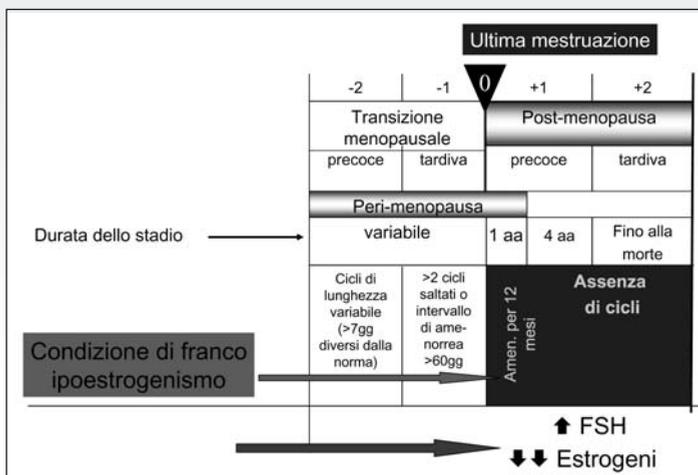


Figura 3



Figura 4

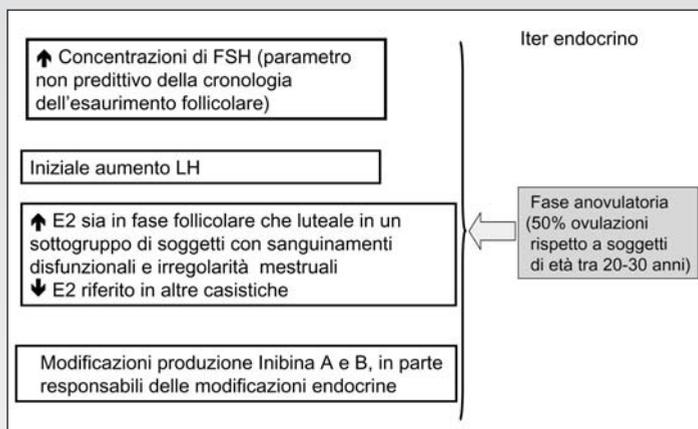


Figura 5

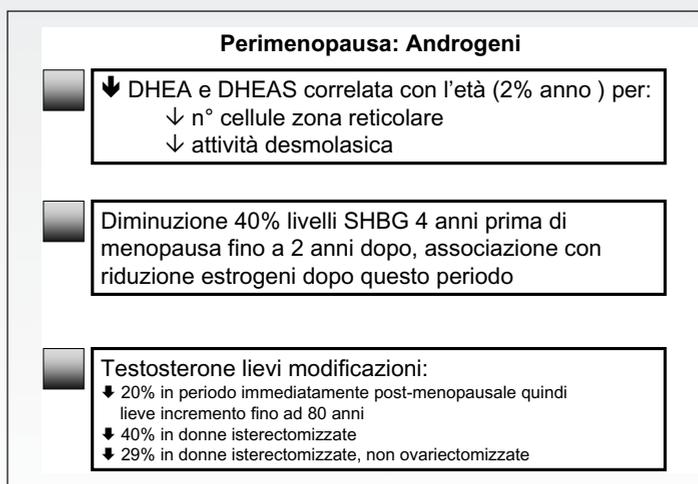


Figura 6

## APPROCCIO CLINICO DELLA DONNA IN PERI-MENOPAUSA E IN MENOPAUSA

Lo stato di transizione menopausale spinge spesso la donna a richiedere una valutazione del suo stato di salute.

L'obiettivo di una valutazione dello stato di salute è:

- identificare i fattori di rischio, in particolare quelli specifici della menopausa e ad essa correlati;
- fare diagnosi precoce di malattia;
- individuare le terapie necessarie e stabilire un piano di prevenzione.

Nell'osservazione delle donne in perimenopausa è necessaria la raccolta dettagliata della storia medica, psicologica e sociale inclusa la storia familiare. Queste informazioni anamnestiche da una parte possono condizionare l'espressione clinica della perimenopausa e dall'altra possono indirizzare nell'approccio preventivo ed eventuale terapeutico.

**Anamnesi familiare:** per patologia oncologica in particolare tumore mammario, ovarico, colon; per patologia cardiovascolare e osteoporotica. Valutazione della patologia endocrina come la tiroidea o della patologia autoimmune. Patologia neurologica come l'Alzheimer, storia di depressione, cefalea. Considerare la familiarità per menopausa precoce.

**Anamnesi personale:** per patologia oncologica ed eventuali relativi trattamenti. Storia di malattie quali i dismetabolismi e malattia cardiovascolare, patologia gastrointestinale e malassorbimento, epatopatie, insufficienza renale, malattie neurologiche e cefalea. Valutazione di patologia endocrina come la tiroidea, di pregresse condizioni di ipoestrogenismo e di patologia autoimmune.

Presenza di situazioni di stress e affaticamento, difficoltà nel dormire, problemi di vista o relativi ai denti e cavo orale. Considerare diradamento o perdita di capelli, modificazioni del peso corporeo, riduzione di altezza, facilità alle cadute e pregresse fratture e storia di osteoporosi. Storia di depressione ed eventuali terapie psicologiche. Uso di farmaci e terapie alternative, storia di allergia a medicinali.

Valutazione dettagliata della sintomatologia che potrebbe essere legata allo stato di perimenopausa o a quello di menopausa.

**Anamnesi ginecologica:** notizie sul ciclo mestruale, data dell'ultima mestruazione, notizie sulla presenza di sanguinamenti uterini anomali, sulla presenza di fibromi e su precedenti interventi chirurgici ginecologici, notizie su problemi urinari o vaginali. Data dell'ultimo Pap-test e della mammografia.

Uso corrente o pregresso di contraccettivi incluso la durata di impiego e il motivo di sospensione.

Notizie ostetriche quali il numero delle gravidanze, parti pretermine, aborti, età al primo parto, complicazioni durante la gravidanza, il parto o nel post-partum.

**Anamnesi fisiologica:** percezione del proprio stato di salute, informazioni sulla dieta, esercizio fisico, stato di stress, consumo di caffè, alcool, fumo e droghe.

## VALUTAZIONE DELLO STATO ORMONALE

Allo stato attuale nessun test per la valutazione della funzione ovarica da solo predice e diagnostica lo stato di menopausa. Di solito la storia clinica, le caratteristiche dei cicli mestruali insieme alla sintomatologia sono sufficienti a confermare la menopausa.

- Valutazione **tiroide**: può essere condotta in quelle donne che presentano irregolarità del ciclo e/o vampate di calore in peri-menopausa.
- Valutazione **FSH**: questo valore, estremamente fluttuante in peri-menopausa, si può elevare ai range menopausali ma può tornare a valori bassi anche in pochi giorni, settimane o mesi. Una singola misurazione in questo periodo non può essere utilizzata per fare diagnosi di menopausa, sono necessarie più ripetizioni. La sua misurazione può essere utile in campo riproduttivo per avere un orientamento sulla residua capacità riproduttiva dell'ovaio. Un elevato valore in fase follicolare precoce pone la donna nel periodo riproduttivo tardo. In caso di impiego di contraccettivi orali la valutazione deve essere eseguita facendo sospendere il contraccettivo ed eseguire la misurazione a distanza di diverse settimane. Associare al valore di FSH un estradiolo  $<20$  pg/ml o un rapporto FSH/LH  $>1$  in settimana giornata di pausa può essere un metodo più accurato per valutare la menopausa.

**Estradiolo**: i suoi livelli sono irregolari in perimenopausa e la sua ampia variabilità può essere in parte responsabile della sintomatologia.

**Estrone**: in caso di scarsa risposta alla terapia, la misurazione dell'estrone sierico può essere utile: livelli inferiori a 150 pg/ml dopo 4h dalla somministrazione di estrogeno orale suggeriscono un anomalo metabolismo degli estrogeni.

**LH e Progesterone**: in peri-menopausa e menopausa hanno limitato valore diagnostico se usati come singoli test. LH si eleva più tardivamente rispetto allo FSH.

Il livello di progesterone può essere ancora normale eccetto nei cicli anovulatori.

**Androgeni**: la misura del **testosterone** può essere utile quando è riferita una riduzione della libido e del desiderio sessuale, escluse altre cause. Deve essere valutata la sua biodisponibilità quindi il testosterone totale e la quota libera, free testosterone.

Il **DHEAS** è indicatore della produzione surrenalica di androgeni e la sua determinazione può essere utile in caso si pensi ad una insufficiente produzione di androgeni surrenalici.

## ESAME FISICO COMPLETO

- Valutazione clinica dell'altezza massima in età adulta e dell'altezza attuale. L'altezza dovrebbe essere misurata senza scarpe, e durante ogni visita.
- Misurazione del peso corporeo e della pressione arteriosa (parametro che necessita

di un controllo periodico in menopausa in quanto tende ad aumentare con l'età).

La determinazione del peso è un'altra componente essenziale della valutazione clinica, i sanitari si dovrebbero ricordare che il peso ha una influenza psicologica su molte donne per cui dovrebbe essere preso con molta discrezione.

La determinazione dell'indice di massa corporea, IMC, dà una misura della adiposità che è relativamente indipendente dal peso. La formula per calcolare l'IMC è la seguente:

$$\text{IMC (Kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{peso in KG} \times 100}{(\text{Altezza in m})^2}$$

In base all'IMC il peso della donna può essere definito (normale, sottopeso, obeso) (Allegato A, pag. 20).

L'obesità di tipo androide (vita e pancia) rispetto a quella ginoide (gluteo-femorale), si associa più frequentemente a patologia infatti una circonferenza addominale uguale o maggiore ad 88 cm è associata ad un aumento di rischio di iperinsulinismo, diabete di tipo 2, dislipidemia, ipertensione e malattie cardiovascolari.

L'aumento di peso determina un maggior rischio anche di artrosi in particolare del ginocchio. Obesità si associa anche ad un aumento di incidenza e mortalità per certe forme tumorali.

Le donne obese hanno, rispetto a quelle di peso normale, un aumento di mortalità per cancro dell'endometrio, cervice, vescica, colon, ovaio e in postmenopausa per la mammella.

- Visita ginecologica, senologica e della tiroide.

Segni o sintomi di sospetto all'esame senologico che rimandano ad ulteriore esame mammografico:

- Nodulo, ispessimento, gonfiore, distorsione o tensione mammaria.
  - Irritazione o avvallamento cutaneo.
  - Dolore, riduzione o retrazione del capezzolo.
- Pap-test (screening triennale tra i 25-64 anni).
  - Mammografia (vedi raccomandazioni varie Società Scientifiche).

### **Raccomandazioni per mammografia in peri- e postmenopausa (NAMS modificato 2004)**

- *The American Cancer Society.*  
Mammografia dall'età di 40 anni in pazienti asintomatiche.
- *The National Cancer Institute.*  
Mammografia ogni 1 o 2 anni tra i 40 e i 50 anni, poi annualmente negli anni successivi.

- *The Canadian Cancer Society.*  
Mammografia ogni 2 anni tra i 50 e i 69 anni con mammografie più frequenti o ulteriori esami più approfonditi quando vengono individuate delle anomalie.
- *The US Preventive Services Task-Force.*  
Screening mammografico con o senza esame clinico ogni 1 o 2 anni per donne dai 40 anni in su.
- *The North American Menopause Society.*  
Mammografia annuale dall'età di 40 anni (in assenza di anomalie) e una mammografia prima di iniziare ET/EPT.

Allo stato attuale lo screening mammografico ha maggior validità tra i 50-69 anni. Anche se i programmi di screening non evidenziano una riduzione di mortalità, c'è un aumento di incidenza diagnostica rispetto al passato.

Tutti gli studi non consentono di stabilire un effetto benefico dello screening in donne >70 anni.

Anche se attualmente mancano le evidenze per un consenso, si potrebbe rendere opportuna per i soggetti dai 40 anni fino all'epoca di menopausa e per coloro trattati con HRT, l'effettuazione del controllo mammografico con cadenza annuale in virtù dell'aumentata densità radiografica. A tale proposito l'ecografia mammaria, in questi soggetti e nei portatori di protesi, potrebbe essere un'esame complementare alla mammografia.

- L'ecografia transvaginale sta entrando sempre più nella clinica a completamento dell'esame diagnostico, tuttavia rimane ancora da definirne la necessità nello screening delle pazienti asintomatiche prima di iniziare la terapia ormonale sostitutiva.
- Quando esistono indicazioni, effettuare appropriati test per la valutazione di alcuni problemi come il "sanguinamento uterino anomalo" o anche test specifici per malattie croniche (diabete mellito, osteoporosi).
- Il controllo di alcuni parametri quali la glicemia e il colesterolo, deve essere proposto periodicamente a tutti i soggetti in menopausa con un aumento di sorveglianza per coloro che presentano un rischio aumentato.
- Ricerca del sangue occulto nelle feci dopo i 50 anni.

## PERIMENOPAUSA

### Sintomi

#### *Modificazioni del ciclo mestruale*

Le modificazioni della quantità e della frequenza del ciclo rappresentano dei markers di perimenopausa.

Non esiste una definizione comune di "sanguinamento irregolare" per cui ogni donna ha esperienza di ciò che è irregolare per lei.

Generalmente il 90% delle donne va incontro a 4-8 anni di irregolarità del ciclo prima della menopausa.

Modificazioni delle caratteristiche del flusso mestruale sono frequenti nel periodo

di transizione menopausale, e sono da attribuire per la maggior parte all'anovulazione o alla riduzione del numero dei cicli ovulatori (Fig. 7).

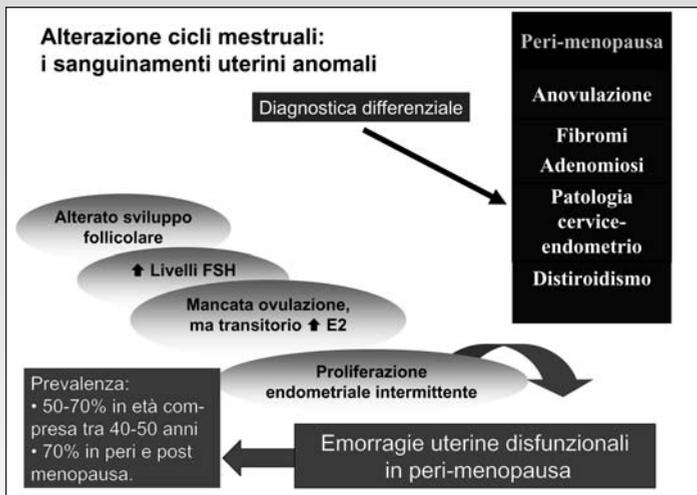


Figura 7

Si possono avere diversi tipi di modificazioni:

- Riduzione della quantità di flusso (< 20 ml).
- Aumento quantità di flusso (> 40 ml).
- Flusso che dura meno di 2 giorni o più di 4 giorni.
- Intervallo di ciclo si riduce a meno di 7 giorni o risulta maggiore di 28 giorni.
- Periodi di amenorrea.

Nelle donne in perimenopausa con anomalie del flusso mestruale è necessario escludere ogni altra condizione di sanguinamento non riconducibile ad alterazioni di origine endocrina.

L'ecografia transvaginale consente di porre diagnosi di patologia di organo e di misurare lo spessore endometriale.

In caso di spessore endometriale aumentato, valutato in fase follicolare precoce, è opportuno effettuare una valutazione istologica dell'endometrio tramite esame isteroscopico. Ove se ne abbia esperienza la sonoisterografia può essere utile nell'indirizzare verso esami più invasivi.

In caso di una riduzione della quantità del sanguinamento e/o del numero dei cicli è necessario (ove vi sia il sospetto) escludere una gravidanza poi se non è presente una sintomatologia non sono necessari controlli che rimangono a discrezione del medico.

In presenza di un sanguinamento uterino anomalo considerare le seguenti possibilità:

#### *Cause ormonali*

Uno sbilanciamento ormonale nella produzione ovarica di progesterone e estrogeni correla generalmente con un ciclo anovulatorio che può causare un sanguinamento anomalo. In alcune donne con cicli anovulatori l'endometrio viene stimolato dalla continua esposizione agli estrogeni senza un sufficiente livello di progesterone per sopprimere la proliferazione endometriale. Questo può causare un flusso irregolare e abbondante. Se l'esposizione all'estrogeno è continua si può avere un anormale sviluppo a livello delle cellule endometriali (iperplasia) che può portare ad un cancro dell'endometrio.

L'ipotiroidismo può causare menorragia, sia l'ipo che l'ipertiroidismo e l'iperprolattinemia possono associarsi ad amenorrea.

#### *Cause organiche*

Aborto e gravidanza extra uterina, fibromi uterini, patologia endometriale benigna, infezioni del tratto genitale, patologia tumorale dell'endometrio, della cervice, della vagina (raro), sanguinamento post-coitale e legato ad atrofia.

#### *Altre cause*

Coagulopatie, grave insufficienza renale o epatica.

(N.B. il termine sanguinamento uterino o vaginale non dovrebbe essere confuso o scambiato).

## **Altri sintomi in perimenopausa**

La sintomatologia è estremamente variabile e alcuni sintomi si accentuano in questo periodo.

Le vampate di calore sono il secondo sintomo più frequente dopo le irregolarità del ciclo nelle donne in perimenopausa. Sono considerate un marker di perimenopausa, spesso iniziano in questo periodo e proseguono nella postmenopausa per poi declinare nel tempo.

**Modificazioni del tono dell'umore** possono già essere presenti con accentuazione talvolta della sindrome premestruale, cambiamenti di umore si osservano già nel 10% delle donne in perimenopausa. I disturbi psicologici riportati più spesso dalle donne in perimenopausa come l'irritabilità, il senso di affaticamento, non sono direttamente correlati con la caduta ormonale. Però, anche la mancanza di sonno indotta dalle vampate di calore e dalle sudorazioni notturne può essere causa di stanchezza, irritabilità e tristezza. Infatti altre cause di disturbi dell'umore nel periodo di transizione menopausale possono essere:

- Sintomatologia vasomotoria non trattata.
- Ricorrente o nuovo episodio di depressione maggiore.
- Carenze nutrizionali.
- Ipotiroidismo.
- Trattamenti per malattie croniche o acute.
- Eventi di vita stressanti.
- Modificazioni sociali legate all'età.

- Stato socio-economico.

Un lungo periodo di transizione perimenopausale, per una maggiore fluttuazione dei livelli estrogenici e un'anamnesi personale positiva per sindrome premestruale e depressione post-partum possono essere causa più frequentemente di disturbi dell'umore.

Possono aversi **modificazioni del sonno** sia per qualità oltre che per quantità.

Durante la perimenopausa si ha un aumento della **cefalea** in particolare nei soggetti che ne soffrono soprattutto in relazione al ciclo mestruale. Questo aumento, accettato dai neurologi, si basa su dati osservazionali e informazioni dedotte, mancano allo stato attuale studi prospettici che stabiliscono una chiara connessione.

**Variazioni del peso corporeo** con modificazione della distribuzione del grasso accompagnate a senso di gonfiore, possono manifestarsi già in questo periodo.

## MENOPAUSA

### Sintomi

Le manifestazioni cliniche della menopausa avvengono in tempi successivi, dipendenti dall'effetto che progressivamente induce l'assenza degli estrogeni, ormoni ad azione molteplice sull'organismo femminile.

#### *Sanguinamento in postmenopausa*

Nonostante che la maggior parte dei sanguinamenti siano dovuti ad una patologia benigna, la priorità per il medico è escludere che sia legato ad una patologia maligna.

Il sanguinamento che occorre in menopausa è generalmente uterino, ma devono essere considerate anche le cause vaginali. Stenosi cervicale, piometra ed ematometra possono presentarsi con un sanguinamento vaginale. In presenza di una severa atrofia vaginale il sanguinamento può derivare anche dalla sottigliezza, fragilità della mucosa vaginale.

La presenza di fibromi può essere causa di sanguinamento in postmenopausa in donne che assumono tamoxifene o terapia ormonale sostitutiva. Altre cause sono rappresentate da polipi cervicali o endometriali, cancro uterino e della cervice.

Le donne che impiegano estrogeni e progestinici per i sintomi menopausali spesso hanno un sanguinamento indotto dal progestinico. Se il sanguinamento non occorre ciclicamente ma durante la fase con soli estrogeni può riflettere un impatto iatrogeno della terapia ormonale. Nelle donne che utilizzano la terapia in modo appropriato l'incidenza dell'iperplasia è meno dell'1% e quella del cancro estremamente rara.

Se il flusso avviene ciclicamente alla fine dell'assunzione del progestinico, non in modo abbondante e diminuisce nel tempo, non è richiesta nessuna valutazione endometriale, se le caratteristiche del bleeding sono diverse è necessaria la valutazione endometriale.

#### *Sintomatologia vasomotoria*

Il sintomo tipico della menopausa è la vampata di calore seguito da una profonda sudorazione che, pur presentandosi anche di giorno, è solitamente notturna, di durata

e frequenza variabile. Il meccanismo scatenante la vampata sembra essere la carenza di estrogeni a livello dei centri ipotalamici di regolazione della temperatura a cui segue un innalzamento dei livelli di LH, comunque è coinvolto anche un meccanismo di instabilità vasomotoria. La modificazione del livello di estrogeni endogeni, dovuta alla menopausa, potrebbe giocare un ruolo ma sicuramente da solo non è predittivo della frequenza e severità della vampata di calore.

La maggior parte delle vampate sono di lieve, media entità, però circa il 10-15% delle donne hanno frequenti ed intense vampate di calore. Queste tendono ad essere più frequenti e intense nella menopausa chirurgica per poi ridursi nel tempo ad un livello come quello della menopausa naturale.

Diagnosi differenziale con altre condizioni possono essere causa di vampate di calore:

- malattie tiroidee,
- epilessia,
- infezioni sistemiche,
- l'insulinoma, feocromocitoma, sindrome carcinoide,
- leucemie, tumori pancreatici,
- disordini autoimmuni e delle cellule mastocitarie,
- impiego di tamoxifene o di raloxifene.

Diversi fattori sociali e legati allo stile di vita sembrano influenzare la sintomatologia vasomotoria.

Gli ambienti caldi incrementano la temperatura corporea facendo sì che si raggiunga più rapidamente la soglia a cui scatta la vampata. Al contrario temperature più fredde ne riducono l'incidenza.

Il fumo di sigaretta (passato e corrente) incrementa il rischio forse perché interferisce con il metabolismo degli estrogeni.

Una minore attività fisica aumenta il numero di vampate ed un esercizio quotidiano è associato ad una riduzione di frequenza; l'esercizio fisico eccessivo al contrario può far scattare la vampata più rapidamente.

Un basso livello socio-economico è associato ad un maggior rischio.

### ***Palpitazioni***

La letteratura recente suggerisce che la riduzione dei livelli di estrogeni circolanti rallenti la quota di ripolarizzazione ventricolare rendendo le donne più suscettibili ad aritmie cardiache.

Durante l'episodio vasomotorio la frequenza cardiaca aumenta di 7-15 battiti al minuto, avvertita da alcune donne come una sensazione di palpitazione.

Le palpitazioni fanno parte anche comunemente dei disturbi ansiosi, quali l'ansia in senso generale, fobie, attacchi di panico, depressione. Benchè in postmenopausa non sembrano correlare con anomalie cardiache, bisogna comunque sempre essere cauti soprattutto nei soggetti ad alto profilo di rischio cardiovascolare.

### ***Disturbi del sonno***

Uno scarso sonno può essere legato ad un allungamento dei tempi di latenza nell'addormentamento, risvegli eccessivi o prolungati, risveglio mattutino anticipato e sensazione soggettiva di scarsa qualità del sonno. Molti studi sulla menopausa e sonno evidenziano che disturbi del sonno fisiologico emergono in questo periodo principalmente

in donne che soffrono di vampate di calore notturne ma anche in donne che non ne soffrono o prive di altre anomalie che possono disturbare il sonno. Oltre al cambiamento ormonale nella vita di queste donne subentrano spesso dei cambiamenti ambientali-sociali che comportano stress. I disturbi del sonno in postmenopausa vengono anche influenzati da fattori meccanici non cerebrali quali l'ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno con conseguente ipopnea o apnea (OSAS, Obstructive Sleep Apnea Syndrome). I sintomi con cui si presenta sono russamento, eccessiva sonnolenza diurna, episodi apneici, irrequietezza e movimenti involontari, sudorazione eccessiva, risvegli con la sensazione di soffocamento o di dispnea, reflusso gastro-esofageo, nicturia, secchezza delle fauci, ptialismo e talvolta enuresi. Tale sindrome è più frequente e severa in postmenopausa, indipendentemente dall'IMC e dalla circonferenza del collo.

L'insonnia può essere causata anche dal dolore indotto da alcune patologie croniche come l'artrite, la fibromialgia, i disturbi cardiaci e respiratori, anomalie tiroidee, condizioni neurologiche e psichiatriche, allergie. Alcuni farmaci come la levodopa, i teofillinici, gli ormoni tiroidei e la fenitoina possono essere causa di disturbi del sonno.

I medici devono cercare di migliorare qualità del sonno nelle donne in peri-menopausa e oltre.

### *Umore*

Lo scenario clinico della menopausa comprende una serie di sintomi psicologici che vanno dalla sindrome depressiva al nervosismo inquadrati all'interno dei disturbi dell'umore. Infatti la menopausa si caratterizza come un periodo di transizione psico-sociale caratterizzato da cambiamenti vitali che includono fattori di ordine biologico, psicologico, ambientale-sociale, culturale e relazionale, che necessita di un equilibrio adattativo. I disturbi dell'umore sono più frequenti in caso di menopausa chirurgica caratterizzata da un brusco calo ormonale.

### *Il peso corporeo*

Un'altro evento molto spesso lamentato dalle donne in menopausa è l'incremento di peso corporeo, con una disposizione del grasso di tipo androide, evento che di per sé costituisce un fattore importante di rischio cardiovascolare.

Non è ancora stato acclarato quanto la menopausa possa contribuire a questo fenomeno e quanto invece possano interferire altri fattori. Tra di essi il peso corporeo in premenopausa, l'effettuazione di un regolare esercizio fisico, il consumo di alcol e l'abitudine al fumo.

### *Trofismo cutaneo*

La privazione ormonale della menopausa induce evidenti modificazioni anche a livello cutaneo (iperidrosi, assottigliamento cutaneo, rugosità, riduzione dell'idratazione e dell'elasticità cutanea), accelerando il normale processo dell'invecchiamento intrinseco, infatti il derma e l'epidermide sono ricchi di recettori per gli estrogeni.

La riduzione dei livelli di estrogeno comporta riduzione delle SHBG plasmatiche con conseguente aumento degli androgeni liberi biodisponibili e da un punto di vista clinico:

- ipertricosi,
- seborrea,
- possibile alopecia.

Inoltre in menopausa la guarigione delle ferite è più difficoltosa per una riduzione della sintesi e un aumento della degradazione del collagene.

### ***Trofismo vulvo- vaginale***

Il calo estrogenico induce un distrofismo vaginale che si manifesta con dispareunia, secchezza vaginale, vaginismo e cistiti post-coitali. A livello vulvare la menopausa si associa a involuzione delle grandi labbra, a un assottigliamento e pallore delle piccole labbra e ipofunzionalità delle ghiandole accessorie. I sintomi tipici sono bruciore, prurito, dispareunia orificiale e disestesia.

### ***Modificazioni organi di senso***

#### ***Occhio***

La carenza estrogenica assieme all'età si ripercuote su talune patologie degenerative degli occhi (ove sono presenti recettori estrogenici) e sul visus. L'ipoestrogenismo che caratterizza la peri- e la postmenopausa, influisce negativamente sull'epitelio congiuntivale.

E' frequente in menopausa la comparsa della sindrome dell'occhio secco (congiuntiva dolorante e rossa, sensazione di sabbia negli occhi) successiva alla riduzione della fase acquosa del film lacrimale indotta dal calo estrogenico.

#### ***L'olfatto***

L'ipoestrogenismo della menopausa ha effetti anche su sensibilità, consapevolezza e memoria olfattiva con riduzione della neuroplasticità dell'epitelio olfattorio, modificazione che tra l'altro determinerebbe una sensibilità ridotta ai ferormoni.

#### ***Il gusto***

La menopausa può provocare disestesia ed alterazione del gusto. E' noto che nella donna sia il gusto che preferenze ed abitudini alimentari mostrano una discreta variabilità durante le varie fasi del ciclo mestruale. Infatti i quattro gusti principali (dolce, salato, amaro, acido) vengono influenzati dai livelli plasmatici e dai differenti ormoni sessuali femminili.

#### ***La voce***

Nei primi anni dopo la menopausa, si assiste in molti casi, alla modificazione della voce. L'espressione verbale dell'uomo richiede l'interazione e la coordinazione della corteccia cerebrale, dell'apparato neuromuscolare e degli organi periferici.

Essa è inoltre sottoposta agli effetti degli ormoni e nella donna assume differenti caratteristiche sia nell'età riproduttiva che in menopausa. I parametri considerati nelle varie casistiche sono differenti e su di essi gli ormoni sessuali possono avere un differente impatto.

Le variazioni acustiche sono fondamentalmente determinate dalla frequenza, dal sostenere la voce, dalla sua intensità e dalla diadokinesi verbale.

#### ***Dolore articolare***

Un'altra modificazione riportata dalle donne in menopausa è la comparsa di dolore articolare, inclusa l'artrosi e l'artrite reumatoide. Molti studi però non hanno correlato direttamente la menopausa al dolore articolare.

L'osteoartrite è la patologia prevalente, dopo la malattia ischemica, nella donna

sopra i 45 anni; è una patologia multifattoriale influenzata oltre che dall'obesità, dai traumi e dal dismetabolismo, dai fattori genetici e ormonali che sembrano strettamente correlati quali l'iperestrogenismo.

### *Denti*

Con la menopausa si osservano incremento di carie, disestesie, gengiviti atrofiche, periodontiti, eventi contrastati dall'uso di una terapia ormonale sostitutiva. Molti studi, hanno trovato una netta correlazione tra caduta dei denti ed osteoporosi sistemica, non sempre confermata trovando invece correlazione con l'età e con il fumo.

## TRATTAMENTO

### Perimenopausa

Nelle donne asintomatiche con cicli regolari o con ipomenorrea non è necessaria nessuna terapia.

Di fronte ad una donna in perimenopausa devono essere sempre considerate le necessità contraccettive in quanto nonostante la riduzione della fertilità una gravidanza può essere ancora possibile fino al raggiungimento della menopausa.

Nel soggetto sintomatico i contraccettivi orali possono essere una valida opzione nella donna che non desidera una gravidanza in quanto comportano:

- un controllo del flusso uterino e miglioramento di eventuale anemia,
- soppressione della sintomatologia vasomotoria,
- restaurazione di regolari mestruazioni,
- diminuzione della dismenorrea.

Controindicazioni all'uso in perimenopausa:

- fumo,
- obesità,
- diabete,
- ipertensione (anche se controllata),
- emicrania con aurea.

Il dispositivo intrauterino al Levonorgestrel può essere una valida scelta terapeutica nella donna con menorragia idiopatica e una alternativa contraccettiva nei soggetti in perimenopausa, in quanto riduce il flusso mestruale e la dismenorrea, assicurando una copertura contraccettiva di 5 anni.

Il progesterone e i progestinici assunti per 10-14 giorni in fase luteale sono indicati nei disturbi del ciclo (iper/polimenorrea o cicli menometrorragici, sanguinamenti intermestruali oppure nell'oligomenorrea) quando c'è ancora una adeguata produzione di estrogeni, altrimenti potrebbe essere meglio indicato il contraccettivo orale.

Possano essere utili nel trattamento dei sintomi vasomotori lievi.

La scelta del progestinico è legata alla capacità di controllo del flusso e alla presenza di effetti collaterali.

Il noretisterone acetato a 10 mg/die per 10-14 giorni ha una maggiore efficacia clinica sia nelle metrorragie che nell'oligomenorree; in quest'ultimo caso probabilmente per la produzione di metaboliti ad attività estrogenica.

Altri progestinici richiedono una migliore produzione di estrogeni per una maggiore efficacia clinica nel controllo del flusso mestruale.

Il nomegestrolo acetato risulta particolarmente efficace nel trattamento dell'iperplasia endometriale.

Ci sono evidenze che suggeriscono che alcuni progestinici possano essere causa o aggravare la cefalea.

Una terapia sostitutiva con estrogeni e progestinici condotta nel periodo perimenopausale in soggetti con sintomatologia da carenza estrogenica non avendo un effetto soppressivo su eventuali ovulazioni può non assicurare un buon controllo del flusso mestruale oltre che contraccettivo.

## Postmenopausa

### *Sintomatologia vasomotoria*

La decisione di sottoporre a trattamento si basa sulla severità dei sintomi.

Nessun trattamento ormonale per la sintomatologia vasomotoria è approvato nelle donne con tumore al seno o altra neoplasia ormone-dipendente dove possono essere utilizzati diverse terapie non ormonali e deve essere usata cautela nel consigliare trattamenti che possono avere un'attività simil estrogenica.

## Terapie non soggette a prescrizione

Quando le vampate sono di lieve entità, allo stato attuale non vi è consenso sulla sicurezza di consigliare alcune integrazioni terapeutiche quali soia/isoflavoni, vitamina E, per mancanza di dati conclusivi in particolare nelle donne con tumore al seno.

I cibi ricchi di isoflavoni potrebbero essere una scelta migliore rispetto alla supplementazione o ai cibi fortificati.

Sulla vitamina E gli studi sono discordanti e spesso non si dimostrano efficaci se confrontati al placebo. Mancano dati sull'efficacia e non c'è consenso sull'impiego di ginseng, liquirizia, agopuntura, magnetoterapia ecc.

La cimicifuga è stata recentemente ritirata dal commercio per probabile epatotossicità, comunque la sua efficacia sui disturbi vasomotori non è dimostrata.

## Terapie soggette a prescrizione

Quando le vampate sono più severe e incidono sul profilo di qualità della vita deve essere considerata la terapia ormonale e non ormonale (venlafaxina, inibitori del reuptake della serotonina).

### **Terapia Ormonale**

ET/EPT sono indicati nel trattamento dei disturbi vasomotori moderati-severi. Si raccomanda la dose più bassa per il controllo dei sintomi vasomotori anche se non vi è consenso su un maggior profilo di sicurezza rispetto alle dosi standard.

Con il regime ciclico ci può essere una ricomparsa delle vampate verso la fine della settimana di pausa soprattutto con l'impiego del 17-beta estradiolo che ha una clearance più rapida.

Se le vampate persistono, dopo adeguamento del dosaggio, per più di 2-3 mesi di terapia occorre prendere in esame altre cause del sintomo.

Non ci sono protocolli specifici raccomandati per la sospensione della terapia senza che si abbia una ripresa della sintomatologia vasomotoria.

## Terapia non ormonale

*Antidepressivi:* se non ci sono controindicazioni sono indicate la venlafaxina (3.75-75 mg/die), la paroxetina (12.5-25 mg/die), la fluoxetina (20 mg/die) come opzioni per le donne con disturbi vasomotori non candidate alla terapia ormonale.

### *Disturbi del sonno*

La decisione di trattare i disturbi del sonno dipende dal tipo di insonnia, dall'influenza che possono esercitare altre condizioni (esempio i disturbi vasomotori) e principalmente dalle conseguenze sulla vita quotidiana della donna.

Esistono a tal proposito dei suggerimenti riguardo a modificazioni di alcuni comportamenti che possono essere adottati da soli o insieme a qualche rimedio fitoterapico o farmacologico.

Occorre evitare di assumere caffè, alcool e di fumare prima di coricarsi. L'alcool inizialmente facilita il sonno, ma poi è causa di risvegli e di sonno frammentato che porta al momento del risveglio a sentirsi "non riposata". Inoltre accentua i disturbi del sonno correlati al respiro.

Bisogna evitare pasti pesanti prima di andare a letto. L'esercizio fisico estenuante aumenta il desiderio di dormire ma al tempo stesso crea delle difficoltà nel prendere sonno. Al contrario l'esercizio giornaliero regolare risulta benefico. Alcune abitudini prima di coricarsi come il silenzio, il buio ecc... possono essere importanti nel migliorare il sonno. Alcune tecniche di rilassamento possono aiutare la donna con insonnia.

Taluni fitoterapici possono avere un effetto positivo sulla qualità del sonno. La valeriana promuove il sonno profondo. Su altre erbe come la passiflora, la camomilla ecc. i dati sono scarsi.

La melatonina risulta efficace nei disturbi circadiani del sonno mentre i suoi dati sull'insonnia sono inconsistenti.

La terapia ormonale non è approvata per il trattamento della sola insonnia.

L'estrogeno orale può migliorare la qualità del sonno soprattutto per quanto riguarda i risvegli. Inoltre la terapia ormonale può agire positivamente migliorando i disturbi vasomotori.

L'impiego del progesterone orale può migliorare il sonno per il suo effetto ipno-inducente.

### *La cute*

La terapia estrogenica sia topica che sistemica previene la riduzione del collagene della pelle. E mantiene lo spessore della cute e la sua compattezza. Questo avviene con l'incremento in acido ialuronico e di mucopolisaccaridi e col mantenimento della funzione-barriera dello strato corneo. Inoltre, nei casi che utilizzano notoriamente sia l'età che la fotoesposizione sono fattori importanti per l'invecchiamento della cute ma nei soggetti trattati con HRT per almeno 5-10 anni, lo sviluppo e la gravità delle modificazioni legate all'età e che insorgono dopo la menopausa hanno un andamento meno rapido.

### *I denti*

La carenza estrogenica ha conseguenze molto importanti sulla salute dei denti, rilevandosi un'effetto protettivo della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di perdita; la riduzione del rischio è più evidente per l'uso attuale e per la durata del trattamento. I soggetti trattati con terapia estrogenica hanno mostrato una significativa riduzione del rischio di perdere i denti strettamente correlato con la lunga durata della terapia (oltre i 15 anni). Ogni anno di terapia sostitutiva riduce il rischio di edentulismo del 6%.

### *La voce*

La modificazione della voce viene efficacemente contrastata in maggior misura dall'impiego di una terapia estrogenica; estrogeni e progestinici avrebbero a tal proposito un effetto minore. Studi compiuti sull'epitelio della laringe, evidenziano che anch'essa è un target estrogenico e che in postmenopausa la terapia estrogenica previene le patologie da distrofia delle corde vocali.

### *La vista*

La terapia ormonale sostitutiva gioca un ruolo preventivo, indipendente da quando essa sia stata intrapresa dopo l'esordio della menopausa. La sindrome dell'occhio secco può essere risolta con applicazione di 17-beta estradiolo topico, in quanto la somministrazione sistemica risulta neutra per la presenza della barriera emato-oculare.

La terapia ormonale sembra attiva anche nella riduzione della pressione intraoculare e nel rischio di formazione della cataratta determinando la riduzione dell'opacità nucleare sottocapsulare e posteriore. L'HRT sarebbe inoltre attiva nel ridurre il rischio di sindrome di Sjogren.

Studi epidemiologici riportano peraltro dati discordanti sugli effetti dell'HRT sullo sviluppo di degenerazione maculare della retina correlato all'età, per taluni di essi la terapia riduce la sua incidenza.

### *L'udito*

La letteratura sull'argomento è estremamente scarsa e soprattutto è condotta su casistiche molto particolari.

ALLEGATO A

In base all'IMC il peso della donna può essere definito (normale, sottopeso, obeso).  
The National Institute of Health ha stabilito la classificazione dell'IMC.

Sottopeso < 18.5

Peso normale 18.5-24.9

Soprappeso 25-29.9

Obesa I 30-34.9

Obese II 35-39.9

Obese III >40

Classificazione per lo screening dei Lipidi a digiuno sec. ATPIII Jama 2001

Livelli sierici	mg/dl	mmol/L	Classificazione
<b>LDL</b>	<100	<2.5	Ottimale
	100-129	2.5-3.3	Vicino all'ottimale
	130-159	3.4-4.1	Lievemente alto
	160-189	4.2-4.8	Alto
	>190	>4.9	Molto alto
<b>COLESTEROLO TOTALE</b>	<200	<5.2	Normale
	200-239	5.2-6.1	Lievemente alto
	>240	>6.2	Alto
<b>HDL</b>	<40	<1.0	Basso
	>60	<1.6	Alto

L'ipertensione è definita da valori >140 di sistolica e >90 di diastolica.

La pressione ottimale è <120 di sistolica e <80 di diastolica.

	Sistolica	Diastolica
Iipertensione lieve	140-159	90-99
Iipertensione moderata	160-179	100-109
Iipertensione grave	≥180	≥110

La diagnosi di diabete viene effettuata sulla base di uno dei tre criteri:

- Sintomi di diabete mellito come poliuria, polidipsia e perdita di peso e glicemia casuale uguale o maggiore di 200 mg/dl. Per casuale si intende effettuata in qualsiasi momento del giorno indipendentemente dall'ultimo pasto.
- Glicemia a digiuno  $>126$  mg/Dl. Per digiuno si intende la non introduzione di cibo da almeno 8 ore.
- Glicemia postprandiale dopo 2 ore  $>200$  mg dopo carico orale di 75 mg di glucosio.

# MENOPAUSA PREMATURA

S. Baldi, AM. Becorpi, C. Donati Sarti, S. Ottanelli

**Menopausa prematura:** definisce la cessazione della funzione ovarica prima dei 40 anni, spontanea o indotta.

**Menopausa precoce:** con questo termine alcuni Autori definiscono la menopausa che occorre tra i 40-45 anni, altri estendono il termine prematura anche a questa fascia di età.

**POF (premature ovarian failure)** definisce un'insufficienza ovarica con amenorrea ipogonadica ipergonadotropica con sintomatologia menopausale prima dei 40 anni. Comunque in alcuni casi, seppur in modo transitorio, ci può essere una ripresa della funzione ovarica.

- La menopausa **iatrogena** sia per cause benigne che maligne interessa il 3.4%-4.5% delle donne sotto i 40 anni.
- L'insufficienza ovarica prematura ha un diverso impatto a seconda che si situi isolatamente in una condizione di benessere generale o, invece, sia associata ad altri disturbi medici o psicologici congeniti o acquisiti.
- Non esiste **attualmente** consenso su trattamenti o esami che possono predire la capacità residua e fertilità dell'ovaio.

## CRITERI DIAGNOSTICI NELLE FORME SPONTANEE

Anamnesi: familiarità. Pregressa chirurgia pelvica o chemio o radioterapia.

Amenorrea da almeno 4-6 mesi.

Almeno due misurazioni di FSH > 40 UI.

Ecografia transvaginale per la valutazione parenchima ovarico.

Nella POF valutazione dell'assetto endocrinologico, immunologico e metabolico. In particolare nelle forme immunologiche deve essere valutata la presenza di disturbi endocrinologici quali ipotiroidismo, diabete, insufficienza surrenalica.

Discusso è il ruolo della biopsia ovarica per la scarsa significatività essendo non rappresentativa di tutto il parenchima ovarico.

Indagine genetica soprattutto se familiarità per POF.

## SINTOMATOLOGIA

La cessazione del ciclo mestruale può avvenire in maniera improvvisa o essere preceduta da periodi di anisomenorrea. A volte può occorrere alla sospensione del contraccettivo orale o in puerperio.

## TRATTAMENTO

Nelle donne in menopausa prematura, se non sussistono controindicazioni all'impiego di ormoni, è proponibile l'uso della HRT. La terapia a dosi standard è raccomandata per la copertura della sintomatologia.

Benchè i dati in letteratura, riguardo alla lunghezza ottimale della terapia ormonale nelle donne con menopausa prematura, siano carenti, vi sono forti evidenze che la terapia debba essere condotta almeno fino all'età della menopausa naturale.

Le donne con menopausa prematura, avendo per più lungo tempo bassi livelli di estrogeni hanno un aumentato rischio di osteoporosi e malattie cardiovascolari che è maggiore quanto più precoce è l'età di insorgenza.

In questo caso i benefici della terapia ormonale potrebbero superare i rischi anche per terapie di lunga durata.

Importante è il counselling con la donna che potrebbe scegliere l'impiego di ET/EPT per il controllo della sintomatologia vasomotoria e per l'atrofia vaginale e successivamente scegliere l'impiego di altri farmaci per il rischio specifico di osteoporosi e/o cardiovascolare.

Comunque l'uso a lungo termine della terapia estrogenica locale può essere richiesto per il mantenimento del trofismo vaginale.

# TRATTAMENTI ORMONALI

S. Baldi, AM. Becorpi, C. Donati Sarti, S. Ottanelli

La prescrizione di terapie ormonali ha lo scopo di migliorare la qualità della vita nella donna con sintomatologia legata allo stato di menopausa.

## TERAPIE

I trattamenti ormonali per la menopausa si dividono principalmente:

**Estrogeno terapia:** la terapia con soli estrogeni in postmenopausa viene prescritta nelle donne che hanno avuto un'isterectomia.

**Estrogeni e Progesterone:** la terapia con estrogeni più progesterone o progestinico, derivato sintetico del progesterone, viene impiegata nelle donne non isterectomizzate per ridurre il rischio di adenocarcinoma dell'endometrio, aumentato dall'uso dei soli estrogeni.

In questo volume verranno usati i termini:

**TOS/HRT:** intendendo la somministrazione di estrogeni da soli o in associazione ai progestinici.

**ET:** per la somministrazione di soli estrogeni.

**EPT:** per la somministrazione di estrogeni e progestinici.

## Preparati estrogenici

- Il termine estrogeno terapia comprende una varietà di composti chimici che hanno affinità per i recettori alfa e beta.
- I preparati estrogenici non agiscono tutti allo stesso modo e non sono interscambiabili tra di loro.
- Tra i fattori che interferiscono su farmacocinetica e farmacodinamica vi è la variabilità intraindividuale ed interindividuale delle concentrazioni plasmatiche di  $E_2$  ed  $E_1$ .

PREPARATI ESTROGENICI PER LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E PER LA CONTRACCEZIONE

Preparati estrogenici	Per il trattamento della Menopausa	Per la Contraccezione
Estrogeni naturali umani	17 $\beta$ estradiolo	

continua →

<b>Estrogeni naturali animali</b>	Estriolo Estrogeni Coniugati Equini (estrone solfato ~60% + equilina solfato ~30%)	
<b>Estrogeni esterificati</b>	17 $\beta$ estradiolo valerato	Etinilestradiolo
<b>Estrogeni sintetici/ semisintetici</b>	/	

Questi preparati sono dotati di potenza farmacologica diversa che dipende:

- dagli organi bersaglio considerati;
- dalla via di somministrazione;
- dall'affinità per il recettore estrogenico (quanto più a lungo l'estrogeno è unito al recettore);
- dalla percentuale di ormone libero disponibile a livello cellulare (quota non legata a proteine).

Riportiamo di seguito schematicamente la potenza approssimativa dei diversi preparati:

Etinilestradiolo >> 17 $\beta$ estradiolo >> Estrogeni Coniugati Equini > 17 $\beta$ estradiolo valerato, Estrone > Estriolo

Un'altro fattore, quale l'abitudine al fumo di sigaretta, può condizionare la disponibilità degli estrogeni, incrementandone il metabolismo epatico se assunti per os. Non sono disponibili al proposito dati relativi al trattamento transdermico o percutaneo.

### *Estrogeni per via orale*

- Assunti per questa via, gli estrogeni subiscono un metabolismo pre-sistemico nella mucosa dell'apparato gastro-enterico e nel fegato. Questa prima degradazione è quantitativamente significativa ed i metaboliti ottenuti variano in relazione al tipo di composto impiegato.
- Il metabolismo degli estrogeni assunti per via orale determina un'ampia fluttuazione dei livelli plasmatici, con un picco ed un nadir.
- Un picco estrogenico elevato si ha anche a livello epatico, ove gli estrogeni esercitano importanti effetti metabolici.

In altri capitoli del testo vi è la descrizione delle ripercussioni biologiche e cliniche di tali modificazioni.

### *17 $\beta$ estradiolo per via orale*

- La micronizzazione della formulazione costituisce un mezzo per facilitare l'assorbimento senza necessità di coniugazione. Nonostante la scarsa biodisponibilità dell'E<sub>2</sub> assunto per questa via, tanto nella forma micronizzata che come valerato, esso riesce a produrre adeguati effetti metabolici.

- Dal metabolismo epatico deriva una significativa porzione di estrogeni coniugati solfati, come soprattutto estrone solfato ( $E_1S$ ) che forniscono una riserva circolante per la formazione di estrogeni più attivi ( $E_2$ ), questo limita la potenza degli estrogeni per via orale. Al contrario gli estrogeni sintetici come l'etinilestradiolo sono degradati più lentamente a livello del fegato e dei vari tessuti per cui hanno una maggiore potenza intrinseca.
- Le concentrazioni plasmatiche di  $E_2$ ,  $E_1$ ,  $E_1S$  influenzano la direzione della trasformazione, su cui interferiscono anche i livelli ematici di progesterone o di progestinici eventualmente impiegati, per gli effetti sull'attività enzimatica.
- La somministrazione orale di  $E_2$  micronizzato determina un picco ematico dopo 2 ore dall'assunzione poiché l'assorbimento è accelerato dal piccolo volume delle molecole. La concentrazione plasmatica si mantiene elevata per circa 8 ore; dopo 72 ore dall'assunzione di una singola dose si completa il washout di  $E_2$  e dei suoi metaboliti.

#### *Estrogeni Coniugati Equini per via orale*

- Si tratta di un preparato costituito dall'associazione di 11 differenti sostanze estrogeniche, tra le quali  $E_1$ ,  $E_1S$ , equilina, equilenina, 17-diidroequilenina ed  $E_2$ , estratti e purificati da urine di giumenta gravidica. E' molto difficile avere studi precisi di farmacocinetica con l'assunzione di ECE per via orale. L'emivita dei differenti estrogeni negli ECE va da 10 a 25 ore.
- Allo stato attuale gli ECE sono i più noti per quanto riguarda l'efficacia e sicurezza rispetto ai prodotti; la dose standard è di 0.625 mg/die. Recenti studi mostrano come i soggetti trattati abbiano benefici anche con la somministrazione di dosi più basse di ECE.

#### *17 $\beta$ estradiolo per via transdermica*

- La via transdermica abolisce il primo passaggio epatico e quindi non si hanno modificazioni dei marker della sintesi proteica. Questa via determina livelli terapeutici di estradiolo nel plasma circolante con più bassi livelli di estrone e estrone solfato, per cui richiede più piccole dosi rispetto alla via orale. Si ha una variabilità interindividuale nell'assorbimento e nel 6-8% dei casi il cerotto non aderisce perfettamente o si hanno problemi di allergia.
- I primi cerotti commercializzati erano a serbatoio; con rilascio costante di ormone nel corso dei 3-5 giorni di durata del dispositivo, con possibili fluttuazioni causate dall'esaurimento dell'etanolo.
- Più recentemente sono stati introdotti sul mercato cerotti a matrice che vengono considerati più efficaci e tollerabili; tra di essi vi sono dispositivi che durano sette giorni.
- Pur essendo i due trattamenti bioequivalenti, il cerotto a matrice della durata di sette giorni determina una maggiore stabilità dei livelli plasmatici di  $E_2$  rispetto al sistema a serbatoio.
- Dopo la rimozione del cerotto i livelli di estradiolo declinano in 12-24 ore.

#### *17 $\beta$ estradiolo in gel percutaneo*

- La formulazione è costituita da un gel idroalcolico attraverso il quale il principio attivo è assorbito dalla pelle determinandosi a livello sottocutaneo un "effetto

riserva" dell'ormone della durata di 24 ore.

- Le concentrazioni plasmatiche di  $E_1$  ed  $E_2$  sono significativamente elevate, stabili e con una ridotta variabilità intraindividuale, contrariamente a quanto avviene con la somministrazione orale di  $E_2$  in cui sono presenti ampie fluttuazioni.
- Si ha una minore incidenza di reazioni cutanee rispetto alla via transdermica.
- Questa modalità terapeutica si adatta facilmente alle singole esigenze, con possibilità di somministrare dosaggi da 0.5 a 3 mg/die di  $E_2$ .

### *17 $\beta$ estradiolo spray nasale*

- L' $E_2$  può essere somministrato in soluzione acquosa come spray nasale. Anche questa via di somministrazione abolisce il primo passaggio epatico dell'ormone.
- Il suo profilo farmacocinetico è caratterizzato da alti e rapidi livelli di concentrazione plasmatica di  $E_2$ , che raggiunge il picco già dopo 10-30', con un veloce ritorno ai livelli estrogenici dei soggetti in postmenopausa non trattati. Dopo 2 ore il livello plasmatico dell'ormone è il 10% dei massimi livelli plasmatici raggiunti e dopo 12 ore torna ai valori della postmenopausa. L'entità dell'esposizione sistemica all'ormone non differisce se questo viene somministrato in una o in due dosi refratte.
- Non vi è accumulo né di  $E_2$  né di  $E_1$  e conseguentemente si ha una ridotta variabilità intra ed interindividuale dei livelli ormonali circolanti. In particolare la concentrazione di  $E_1$  è tre volte più bassa di quella dell' $E_2$ . Al contrario, con la somministrazione di  $E_2$  per via orale o come patch transdermico, si hanno prolungati ed elevati plateau estrogenici.
- Questa via di somministrazione consente un facile aggiustamento del dosaggio e la modalità di assorbimento rende il farmaco rapidamente efficace. Generalmente nella pratica clinica si impiega il dosaggio di 300  $\mu$ g/die pari a 2 nebulizzazioni in un'unica somministrazione.

Dosi estrogeniche terapeutiche standard	
Estrogeni coniugati equini (ECE)	0.625 mg
17 $\beta$ estradiolo valerato, micronizzazione orale	2.0 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (cerotto)	0.05 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (gel)	1.5 mg
17 $\beta$ spray nasale	0.03 mg

Dosi estrogeniche terapeutiche basse	
Estrogeni coniugati equini (ECE)	0.3 mg
17 $\beta$ estradiolo valerato, micronizzazione orale	1.0 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (cerotto)	0.025 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (gel)	0.75 mg
17 $\beta$ estradiolo spray nasale	0.015 mg

<b>Dosi estrogeniche terapeutiche ultrabasse</b>	
Estrogeni coniugati equini (ECE)	0.15 mg
17 $\beta$ estradiolo transdermico (cerotto)*	0.014 mg

\*non commercializzato in Italia

Non tutti i preparati a dosi basse o ultrabasse sono disponibili in commercio in Italia, ma possono essere ottenute dal frazionamento dei preparati estrogenici disponibili.

### *Estrogeni per via vaginale*

- Questa via di somministrazione, bypassando il fegato, è indicata per il mantenimento o il ripristino del trofismo a livello urogenitale in assenza di una sintomatologia sistemica.
- La via vaginale determina un rapido assorbimento, tuttavia non è del tutto chiaro come la mucosa vaginale possa influenzarlo. Sono disponibili preparati contenenti ECE, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> e promestriene.
- E' importante ricordare che le modificazioni ormonali che si ottengono dopo l'applicazione topica di ECE sono analoghe a quelle ottenibili con lo stesso dosaggio somministrato per via orale, si ha infatti un significativo incremento di E<sub>1</sub>, che costituisce una riserva circolante di E<sub>2</sub>. Questo si traduce nella pratica clinica quotidiana nella necessità di dover usare estrema cautela nel suo impiego, raccomandando l'aggiunta di un progestinico e un eventuale discontinuazione della terapia.
- L'E<sub>2</sub> può essere somministrato sotto forma di compresse vaginali, il picco plasmatico della concentrazione di E<sub>2</sub> ottenuto con questa via è due-quattro volte più alto del livello plasmatico basale in menopausa e simile alla concentrazione ottenibile con lo stesso dosaggio assunto per via orale. Tuttavia, la dose terapeutica di 25  $\mu$ g, efficace nel trattamento della vaginite atrofica tipica di questa fase della vita, determina livelli di E<sub>2</sub> plasmatici simili al normale range della postmenopausa. Il dosaggio è di una tavoletta al dì per 2 settimane poi due tavolette la settimana.
- L'E<sub>2</sub> sotto forma di crema o di anelli vaginali attualmente non è disponibile nel nostro Paese.
- L'E<sub>3</sub> disponibile in crema vaginale e ovuli, determina gli stessi livelli plasmatici dell'ormone somministrato per os, anche se col trascorrere dei giorni di terapia si ha un importante decremento nell'assorbimento del farmaco che è meno marcato quando l'epitelio vaginale è meno atrofico e più maturo. Comunque l'E<sub>3</sub> è uno estrogeno debole con scarsi effetti a livello della mucosa endometriale.
- Il promestriene, derivato estrogenico di sintesi, è un interessante prodotto ad azione locale, privo di attività sistemica. Diversi studi hanno mostrato la sua efficacia sulla sintomatologia urogenitale.
- Nella pratica clinica è raccomandata la terapia intermittente per il trattamento a lungo termine dell'atrofia uro-vaginale.

## 17 $\beta$ estradiolo impianti subdermici

Anche questa modalità di somministrazione abolisce il primo passaggio epatico dell'E<sub>2</sub> ed è associata con livelli plasmatici di E<sub>2</sub> ed E<sub>1</sub> dose-correlati. Nel nostro Paese non disponiamo di questo mezzo terapeutico.

## PROGESTINICI

Nel trattamento della menopausa naturale, i progestinici di sintesi vengono utilizzati per bilanciare gli effetti estrogenici a livello endometriale inducendone la trasformazione secretiva. La maggior parte di essi ha una affinità superiore al recettore progestinico amplificandone l'effetto, pur non riproducendo esattamente gli effetti dell'ormone naturale. La potenza relativa dei differenti preparati, necessaria ad ottenere la trasformazione secretiva dell'endometrio è 1 per il noretisterone acetato (NETA), 8 per

Ormoni	Dose (mg)	Effetto progestativo	Effetto androgenico	Effetto mineralcorticoide	Effetto glucocorticoide
Progesterone	90-100-200	agonista	antagonista debole	antagonista	agonista debole
Derivati del progesterone: <i>diidrogesterone</i>	10-20	potente agonista	neutrale	neutrale	neutrale
medrogestone	5-10	agonista	neutrale	neutrale	neutrale
Derivati del 19 nor progesterone: <i>nomegestrolo acetato</i>	2.5-5	potente agonista	neutrale	neutrale	neutrale
<i>drospirenone</i>	2	potente agonista	antagonista	antagonista	agonista debole
Derivati del 17 OH progesterone: <i>medrossiprogesterone acetato</i>	2.5-5-10	potente agonista	agonista	neutro	agonista
<i>ciproterone acetato</i>	10	potente agonista	antagonista	neutro	agonista
Derivati del 19 nor testosterone: <i>noretisterone acetato</i>	2.5-5-10	potente agonista	potente agonista	neutro	neutro
<i>levonorgestrel</i>	0.020 0.075	potente agonista	potente agonista	neutro	neutro

il levonorgestrel (LNG), 0.1 per il medrossiprogesterone acetato (MAP), 0.002 per il diidrogesterone e 0.002 per il progesterone.

Inoltre, le modificazioni apportate alla struttura dei preparati progestinici possono fare apparire o accentuare talune attività ormonali o antiormonali che possono essere utilizzate per le indicazioni terapeutiche più opportune.

I progestinici vengono classificati a seconda della natura della molecola da cui derivano e per la quale possiedono effetti differenti.

## Biodisponibilità dei preparati progestinici

Tra i numerosi fattori che possono influenzare la biodisponibilità di un progestinico, taluni hanno un'effettiva importanza terapeutica in quanto modificabili. Questi sono: la natura della molecola, la via di somministrazione e l'associazione ad altri farmaci.

- I progestinici vengono rapidamente assorbiti con un picco ematico dopo 1-4 ore, vengono poi metabolizzati a livello epatico senza la costante inattivazione della molecola. Infatti i metaboliti norprogesterone-derivati possiedono la capacità di prolungare il legame con il recettore del progesterone che si traduce nella pratica clinica nella possibilità di poter valutare gli effetti di una riduzione del dosaggio e dei giorni di impiego per molecole come il nomegestrolo acetato.
- I diversi preparati progestinici hanno varie modalità di legame con le proteine plasmatiche, quali l'albumina, i suoi derivati e le SHBG. Gli estrogeni, che stimolano la sintesi epatica di queste ultime, possono elevare le concentrazioni plasmatiche di questi progestinici.
- Essi vengono eliminati nelle feci e nelle urine, sicuramente, l'esistenza di un circolo entero-epatico rallenta l'eliminazione, contribuendo al mantenimento del plateau delle concentrazioni plasmatiche.
- L'evoluzione delle concentrazioni plasmatiche di un progestinico somministrato per os avviene seguendo una curva che permette di studiare un certo numero di parametri quali il picco e la durata dell'emivita plasmatica.

In Italia sono presenti in commercio diversi progestinici utilizzabili per la TOS disponibili singolarmente oppure in preparati associati agli estrogeni.

### *Progestinici per via orale*

La maggior parte di essi sono utilizzati per questa via per la maggiore biodisponibilità rispetto al progesterone naturale che viene rapidamente catabolizzato nel fegato e nell'intestino.

La farmacocinetica e la farmacodinamica seguono per i preparati progestinici le seguenti regole:

- si ha un rapido assorbimento con una concentrazione plasmatica che è massima dopo 2-5 ore;
- sono metabolizzati nel fegato, hanno una lunga emivita e se il trattamento viene protratto si hanno livelli plasmatici stabili;
- oltre che con il recettore progestinico, possono interagire con altri recettori steroidei (androgenici, mineralcorticoidi, glicocorticoidi, estrogenici) ed essere quindi dotati di differenti specifici profili.

### *Progestinici per via intrauterina*

Questa modalità di somministrazione determina il rilascio di Levonorgestrel direttamente a contatto con la mucosa endometriale che avviene con l'impiego di un dispositivo intrauterino (LNG-IUS) a forma di T, della durata di 5 anni. Questa tipologia di rilascio determina bassi livelli plasmatici dell'ormone, mentre le sue concentrazioni tissutali sono particolarmente elevate a livello endometriale.

### *Progestinici per via transdermica*

Si tratta di farmaci, quali il Noretisterone acetato e il Levonorgestrel che possono essere somministrati sotto forma di patch in associazione a  $17\beta\text{-E}_2$ . Questi ormoni vengono rilasciati da una matrice acrilica adesiva che li incorpora.

### *Progestinici per via sottocutanea-impianti-intramuscolare*

Non vengono utilizzati in terapia ormonale sostitutiva.

### *Progesterone naturale (P)*

I composti chimicamente uguali al progesterone di origine ovarica vengono definiti "progesterone naturale" (P).

La **via orale** di somministrazione del P ne determina una biodisponibilità relativamente bassa con uno scarso assorbimento ed un rapido metabolismo epatico (first-pass effects) ma la micronizzazione rende la biodisponibilità del P simile a quella dello steroide naturale e la variabilità intra ed interindividuale è simile a quella dei progestinici di sintesi.

Inoltre, la sospensione in olio ed il confezionamento in capsule in gelatina aumenta ulteriormente l'assorbimento intestinale del progesterone micronizzato.

La concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose somministrata ed il picco plasmatico varia da caso a caso. L'ingestione concomitante di alimenti ne incrementa i livelli plasmatici stimolandone quindi assorbimento e biodisponibilità senza modificare la percentuale assorbita. L'affinità dei metaboliti del P a recettori GABA-ergici fa sì che la sua somministrazione per questa via abbia un'effetto ipno-inducente che può essere desiderata da soggetti che hanno disturbi del sonno e che per questo preferiranno l'assunzione serale del farmaco.

La possibilità di utilizzare il P naturale per una via diversa dall'orale consente di impiegare il preparato a basse dosi, soprattutto disponibili proprio là dove serve a livello endometriale, dove esso è altamente efficace nell'indurne la maturazione secretiva. Inoltre, la somministrazione non orale di P non determina gli effetti psicotropi tipici della somministrazione per os.

Esso è disponibile sotto forma **di iniezione intramuscolare (IM)**, peraltro non utilizzato in HRT, come non lo è neppure il P per **via rettale**.

La **via vaginale** rende il P disponibile per la TOS. Per questa via possiamo utilizzare compresse, **ovuli, crema, gel vaginale** al 4 e all'8% e suppositori galenici a base di burro di cacao.

La somministrazione intravaginale di progesterone ne determina un picco plasmatico un pò più tardivo o un pò più basso rispetto alla via orale.

## Caratteristiche della somministrazione intravaginale di progesterone.

- Concentrazioni sieriche basse o subfisiologiche, poco indicative degli effetti dell'endometrio.
- Modificazione in senso secretivo della mucosa endometriale.
- Assorbimento influenzato dal grado di estrogenizzazione della vagina e dalle caratteristiche delle formulazioni impiegate.

Le dosi di progesterone corrispondono a 200 mg per via vaginale in un'unica o in due somministrazioni oppure 90 mg in gel a giorni alterni. Per via orale a causa della rapida metabolizzazione si consigliano due-tre somministrazioni giornaliere di 100 mg ciascuna.

### DOSI DI SOLO PROGESTINICO/PROGESTERONE PROTETTIVE PER L'ENDOMETRIO DISPONIBILI IN ITALIA DA ASSOCIARE A DOSI STANDARD DI ESTROGENI

Tipo	Dose in sequenziale	Dose in combinata	Dose del solo progestinico in commercio
Medrossiprogesterone acetato	10 mg	2,5 mg	5-10-20 mg
Noretisterone acetato	1 mg	1 mg	10 mg
Nomegestrolo acetato	5-2,5 mg	2,5 mg	5 mg
Medrogestone	5 mg	5 mg	5 mg
Diidrogesterone	10-20 mg	5 mg	10 mg
Progesterone via vaginale (cpr)	200 mg	100 mg	100-200 mg
Progesterone via orale	200/300 mg	100 mg	100-200 mg

## TIBOLONE

Si tratta di un composto sintetico con attività estrogenica, progestinica, androgenica che viene somministrato alla dose di 2.5 mg/die, dopo almeno un anno di menopausa.

E' possibile spiegare i molteplici effetti ormonali del tibolone proprio per il suo profilo "misto", dovuto ai suoi metabolici ed ai diversi punti sui quali agisce.

Recettori steroidei			
steroidi	estrogenico	progestinico	androgenico
tibolone	si	si	si
$\Delta 4$ -isomero	no affinità	moderata	moderata
$3\alpha$ -OH	si	no affinità	no affinità
$3\beta$ -OH	si	no affinità	no affinità

Grazie alle proprietà intrinseche di legame, la molecola esercita un effetto estrogenico sulla sintomatologia climaterica e sulla massa ossea, mentre ha effetto androgenico sul tono dell'umore e sulla libido. Non sembra determinare stimolo proliferativo a livello endometriale. L'azione nel tessuto mammario non è ancora completamente definita.

## Schemi di trattamento

Gli schemi terapeutici disponibili nel corso degli ultimi anni per il trattamento ormonale della menopausa possono essere classificati in base a formulazione, modalità di somministrazione e dosaggio degli ormoni impiegati, condizionando la possibilità di prescrivere schemi terapeutici diversificati che permettono di personalizzare il trattamento dopo aver definito un profilo di rischio individuale.

I vari preparati possono essere prescritti separatamente per un certo numero di giorni l'estrogeno e in associazione al progestinico per un altro numero di giorni oppure i due preparati possono già essere confezionati insieme sia in formulazioni orali che transdermiche.

Lo scopo clinico con i vari tipi di terapia ormonale è quello di proteggere l'utero mantenendo i benefici dovuti agli estrogeni, ridurre al minimo gli effetti collaterali. Esercitare il controllo del flusso uterino, in modo da garantire la compliance alla terapia.

Nei soggetti in menopausa naturale le diverse modalità di prescrizione del trattamento estrogenico con bilanciamento progestinico saranno in grado di determinare la comparsa o meno di un flusso ematico con caratteristiche diverse per quantità, durata e momento di comparsa in relazione a fattori quali l'età della paziente, il tempo trascorso dalla menopausa, le caratteristiche del flusso in età fertile.

### *Regimi ciclici sequenziali*

Lo schema sequenziale ciclico è quello che è stato maggiormente utilizzato negli anni e il più studiato in termini di efficacia e di sicurezza per trattamenti a lungo termine e per le problematiche cliniche legate al suo impiego. Si caratterizza per l'assunzione continua di estrogeno per 21-24 giorni con il progestinico/progesterone assunto negli ultimi 10-14 giorni. Questo permette un intervallo libero da ormoni di 4-7 giorni in cui compare un flusso da caduta nell'80% circa dei casi. La comparsa del flusso dipende dal tipo di estrogeno e progestinico/progesterone utilizzati, dalla via di somministrazione e dal dosaggio.

Esso è più frequente nei soggetti più giovani, mentre spesso si presenta scarso con il protrarsi della terapia e in età più avanzata.

L'amenorrea è principalmente correlata all'impiego di estrogeni a basse dosi o all'impiego di progesterone naturale, o di progestinici quale il diidroprogesterone.

### *Regime ciclico continuo*

Questo regime è analogo al precedente ma non presenta pausa l'assunzione dell'estrogeno è continua, di particolare utilità quando ricompare la sintomatologia nel periodo di intervallo.

### *Regime combinato sequenziale*

La letteratura riporta i dati relativi all'impiego di schemi di trattamento nei quali il progestinico viene impiegato ciclicamente per 10-15 giorni al 3°, 4° o 6° mese di estrogenoterapia continua.

Questa modalità terapeutica ha una buona compliance in quanto sono ridotti numero e frequenza delle perdite ematiche, come anche gli effetti collaterali che possono comparire con l'assunzione dei progestinici. Attualmente non disponiamo di dati definitivi sulla sicurezza endometriale di questo regime per la scarsità di studi longitudinali sull'argomento. Nello "Scandinavian Long Cycle Study Group", viene ipotizzata la tendenza allo sviluppo di quadri di iperplasia semplice e complessa nel corso di trattamenti estrogenici e progestinici per periodi lunghi, nel corso della fase estrogenici. Per questo più recentemente lo stesso "Scandinavian Long Cycle Study Group", conferma la necessità di uno stretto follow-up endometriale.

Quindi, prima di introdurre questi schemi terapeutici nella routine clinica è importante verificarne gli effetti a lungo termine.

### *Regime combinato continuo*

Questo schema di trattamento si avvale di dosaggi bassi e continuativi di progestinici o di progesterone naturale associato giornalmente alla somministrazione di estrogeni. E' stato introdotto nella pratica clinica allo scopo di evitare la comparsa del flusso ematico ciclico. Esso è particolarmente gradito quando la terapia sia utilizzata dopo alcuni anni dall'esordio della menopausa o nei soggetti che presentavano problemi di iperpolimenorrea o metrorragie precedenti la menopausa stessa.

Ciò che caratterizza questa modalità terapeutica è l'amenorrea. Questa si ottiene più facilmente quando la HRT viene intrapresa dopo qualche anno di menopausa e con l'impiego iniziale di bassi dosaggi di estrogeni e progestinici.

Peraltro nel corso di HRT secondo lo schema combinato continuo possono comparire perdite ematiche irregolari (AUB) che costituiscono un effetto collaterale su cui si eseguono ulteriori indagini se persistono oltre il sesto mese.

Tipo e dosaggio del progestinico impiegato condizionano la comparsa di un bleeding irregolare, come la via di somministrazione.

I dati delle molte casistiche ad oggi disponibili riferiscono complessivamente che il quadro istologico più atteso è l'atrofia dell'endometrio.

Nei soggetti più giovani, in perimenopausa e con anamnesi positiva per cicli di tipo menometrorragico, può essere proposto un trattamento secondo questo schema, in cui il bilanciamento progestinico venga indotto dal dispositivo uterino (LNG-IUD), che determina uno stato di amenorrea persistente.

## Gestione effetti collaterali

**Ritenzione idrica:** ridurre introito di sale, assumere acqua, fare esercizio fisico, valutare assunzione di erbe diuretiche o di blandi diuretici.

**Gonfiore addominale:** diminuire la dose di estrogeni e passare alla via transdermica, ridurre la dose del progestinico fino al minimo per la sicurezza endometriale, passare ad un altro progestinico o al progesterone naturale.

**Tensione mammaria:** ridurre la dose di estrogeni, passare ad un altro tipo di estrogeno, ridurre l'introito di sale, passare ad un altro progestinico, eliminare caffè e cioccolata.

**Mal di testa:** passare alla terapia estrogenica transdermica, ridurre la dose di estrogeno e/o progestinico, passare ad un regime combinato-continuo, passare ad un progesterone naturale, assumere acqua, ridurre il sale, la caffeina e l'alcool.

**Nausea:** assumere l'estrogeno orale durante il pasto o prima di coricarsi. Passare ad un altro estrogeno orale o alla via transdermica, ridurre la dose di estrogeno e progesterone.

## Alcune condizioni cliniche oggetto di particolare attenzione prima di prescrivere la HRT

### *Endometriosi*

Valutare impiego di HRT in soggetti giovani in menopausa chirurgica con possibili residui ectopici.

Non vi è accordo se il tessuto endometrioso localizzato in sede ectopica risponde alla HRT.

Valutare impiego di estrogeni alle dosi minime per risolvere la sintomatologia: anche se non ci sono dati sull'azione su tessuto residuo allo stato attuale sarebbe da preferire uno schema combinato continuo o tibolone.

Se ricompare dolore in corso di HRT valutare possibile ripresa di malattie.

### *Fibromi*

I fibromi uterini non rappresentano una controindicazione all'impiego di HRT. Valutare comunque le dimensioni, la sintomatologia prima della menopausa con particolare riserva nei confronti dei fibromi sottomucosi. Considerare uno schema combinato continuo o il tibolone.

### *Patologia benigna della mammella*

Non esistono controindicazioni alla HRT. Solo nelle iperplasie globulari e duttali con atipie, la HRT potrebbe aumentare il rischio di carcinoma della mammella.

### *Calcolosi della colecisti*

Gli estrogeni orali sono litogeni a livello biliare, da preferire la via transdermica anche se non tutti gli studi confermano l'effetto neutro sulla bile.

### *Epatopatie*

La malattia epatica cronica con normali test di funzionalità epatica non è una controindicazione alla terapia ormonale dove è preferibile la via transdermica.

### *Artrite reumatoide*

Non rappresenta una controindicazione all'impiego della HRT anche se la letteratura non fornisce chiare indicazioni circa l'uso degli ormoni in questa patologia. Sicuramente è necessario valutare prima della terapia il grado di mobilità dell'individuo e la presenza di concomitante sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

### *LES*

Attualmente non vi è consenso sull'impiego di HRT in questa patologia anche in relazione all'aumentato rischio trombotico.

### *Trapianti*

I trapianti di midollo osseo non sono una controindicazioni all'impiego di HRT indicata soprattutto nei soggetti in menopausa precoce a seguito della chemio e radioterapia purchè iniziata dopo qualche mese dal trapianto.

### *Asma*

Gli effetti della HRT sull'asma rimangono controversi anche se sembra possibile un'esacerbazione di questa.

### *Epilessia*

In assenza di un parere fondato sull'evidenza, si deve avere particolare cautela nell'impiego della HRT nella epilessia in relazione anche al tipo e alla sua evoluzione in menopausa. Lo schema terapeutico ciclico con HRT può peggiorare l'epilessia catameniale. La terapia con progesterone naturale può avere dei benefici nelle donne con questo tipo di epilessia che al contrario sembra peggiorare con i progestinici di sintesi.

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE E MENOPAUSA

S. Baldi, E. Cicinelli, C. Donati Sarti, S. Lello, S. Maffei

La perimenopausa è un periodo di grandi cambiamenti per l'organismo della donna molti dei quali coinvolgono i sistemi regolatori della funzione cardiovascolare in maniera diretta o indiretta. In questo periodo della vita femminile, età, modificazioni ormonali, manifestazione dei fattori di rischio concorrono alla frequente comparsa della patologia cardiovascolare. In menopausa è perciò opportuno considerare i fattori di rischio cardiovascolare e di questi:

- il loro valore predittivo;
- la loro fisiopatologia;
- l'effetto degli ormoni sessuali su di essi al fine di eventuale trattamento con HRT;
- attuazione di possibili strategie di prevenzione primaria e secondaria.

## FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

### Classificazione dei fattori di rischio

- **Non modificabili:** età, sesso, familiarità e genetica (polimorfismo).
- **Modificabili:** fumo, obesità, ipertensione arteriosa, dismetabolismo lipidico e glucidico.

## COME LA MENOPAUSA MODIFICA I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

### Effetti della menopausa sul metabolismo lipidico

In ambedue i sessi i livelli circolanti di colesterolo sono fortemente predittivi di malattia aterosclerotica coronarica sin oltre gli 80 anni.

Nella donna il deterioramento del metabolismo lipidico inizia con la premenopausa e progredisce con l'aumentare dell'età e compaiono le seguenti modificazioni:

- **aumento** dei livelli medi di **Colesterolo Totale e LDL-C e dei trigliceridi**
- **diminuzione** dei livelli medi di **HDL-C**
- **aumento** dei livelli circolanti di **Lp(a)**

Nelle donne con storia familiare per malattia aterosclerotica coronarica che presentano livelli elevati Lp(a), il rischio di sviluppare malattia cardiovascolare è elevato.

### Menopausa e sindrome da basse HDL

Esiste una rapporto di inversa proporzionalità fra HDL-C ed eventi coronarici. A livello periferico vascolare le HDL-C limitano il metabolismo ossidativo delle LDL, pertanto bassi livelli di HDL-C rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare importante anche in presenza di valori normali di colesterolo totale e di LDL-C.

## Effetti della Menopausa sulla pressione arteriosa (PA)

L'ipertensione rappresenta la causa principale dell'ipertrofia ventricolare sinistra che a sua volta è il più potente fattore di rischio per malattia cardiovascolare.

Sin dalla premenopausa è frequente il riscontro occasionale di ipertensione lieve o media, sisto-diastolica.

In menopausa la PA aumenta principalmente a causa di alcune modificazioni che comportano una diminuzione della compliance vascolare:

- Incremento dei livelli di catecolamine circolanti
- Presenza di danno endoteliale con riduzione della sintesi di NO
- Aumento della biodisponibilità di mediatori di vasocostrizione (trombossano e endotelina ecc.)
- Diminuzione dei recettori estrogenici in sede endoteliale.

Sussistono tuttavia altre cause di ipertensione che possono intervenire nel periodo menopausale:

- Obesità, resistenza insulinica.
- Alterazioni del sistema renina-angiotensina, del sistema nervoso simpatico.
- Genetica dell'ipertensione, della disfunzione endoteliale (endotelina e NO ecc.), del basso peso alla nascita (come espressione di una alterata nutrizione intrauterina) e delle anomalie neurovascolari.

## Effetti della menopausa sul metabolismo glucidico

La menopausa induce:

- riduzione della tolleranza al glucosio
- progressivo aumento della resistenza all'insulina
- aumento del rischio di diabete di tipo II
- una modificazione della composizione corporea con aumento della obesità centrale.

Pertanto si verifica:

- Aumento dei valori di glicemia a digiuno.
- Aumento dei livelli di insulina.
- Riduzione SHBG.

## Effetti della menopausa sui marcatori di danno vascolare e trombotico

La malattia aterosclerotica secondo un concetto recente è considerata una malattia infiammatoria cronica dei vasi e la variazione dei marcatori di danno vascolare può esserne la causa o l'effetto.

Alcune modificazioni di questi fattori risultano essere in parte geneticamente determinate, altre possono essere associate in modo generico ad altri fattori di rischio quali iperinsulinismo, obesità, diabete, dislipidemie, fumo.

Anche se ipotizzato essere indicativi di eventi cardiovascolari, allo stato attuale i marcatori di danno da soli non sono ancora considerati specifici indici di malattia o

suoi predittori.

La menopausa determina delle variazioni fisiologiche di alcuni marcatori di danno vascolare ed anche dell'emostasi, in senso protrombotico, correlati ad un maggior rischio cardiovascolare (per esempio la riduzione dell'attività fibrinolitica).

## COME LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA MODIFICA I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

### Effetti della HRT sull'Assetto Lipidico

Tra i trattamenti ormonali sostitutivi la via orale sembra avere un impatto maggiore.

Razionale di impiego:

#### **ET Orale**

- riduce i livelli circolanti di LDL-C (dal 10 al 24%)
- aumenta i livelli circolanti di HDL-C (fino a 13%)
- aumenta i livelli circolanti dei trigliceridi fino al 25%
- riduce i livelli circolanti di Lp(a).

I trigliceridi aumentano per probabile effetto di induzione epatica (o rallentamento della clearance), in maniera dose dipendente mentre non c'è uniformità di vedute circa l'incremento dose dipendente delle HDL e la riduzione delle LDL in relazione al tipo di estrogeno utilizzato (E<sub>2</sub> o ECE).

Lp(a) non è influenzata dalla dieta o dall'attività fisica, la ET e la niacina sono le sole terapie veramente efficaci nel ridurre i livelli circolanti. Altre patologie associate a elevati livelli di Lp(a) sono l'ipotiroidismo, le malattie renali e i trattamenti con ormone della crescita; è pertanto fondamentale escludere tali patologie o se presenti, correggerle per valutare questo marcatore.

#### **ET Transdermica**

- riduce il Colesterolo totale, sebbene la sua efficacia si manifesti in tempi più lunghi
- ha un effetto neutro su HDL-C
- riduce i trigliceridi
- riduce le LDL-C.

Molto importante, sebbene ancora discusso l'effetto sui trigliceridi della terapia transdermica.

I progestinici possono modificare in senso positivo o negativo l'assetto lipidico in maniera dose dipendente.

### Effetti della HRT sull'ipertensione

Razionale di impiego:

#### **ET aumenta la compliance vascolare**

- riduce i livelli di catecolamine circolanti;

- aumenta la produzione endoteliale di NO e il rilascio di altre sostanze ad azione vasodilatante (peptidi natiuretici cardiaci ecc.);
- effetto calcio-antagonista sulle fibrocellule muscolari lisce della muscolare vascolare;
- effetto neutro sui peptidi endoteliali vasocontrittori (endotelina, tromboxano ecc.);
- rimodellamento anatomico delle strutture cardiache come prevenzione dell'ipertrofia e cardiomiopatia ipertensiva.

Il progesterone naturale sembra indurre vasodilatazione in modo dose dipendente. I progestinici di sintesi a causa della loro diversa struttura molecolare possono avere differenti effetti sulla pressione arteriosa antagonizzando anche gli effetti positivi degli estrogeni sulla parete vascolare.

**La via di somministrazione** della terapia ormonale può modificare la risposta pressoria all'HRT. In particolare l'assunzione per via orale di estrogeni e progestinici aumenta in maniera dose-dipendente la sintesi epatica del substrato della renina, attivando i meccanismi endocrini di regolazione della pressione arteriosa (renina angiotensina, aldosterone). L'utilizzo di associazioni con un progestinico ad attività antimineralcorticoide **ha mostrato una azione favorevole nella donna ipertesa e neutra nella donna normotesa**. La via transdermica evitando il primo passaggio epatico, ha un effetto neutro sullo stesso meccanismo di omeostasi pressoria.

## Effetti della HRT sul metabolismo glicidico

Razionale di impiego

**ET:**

- migliora l'insulino-resistenza
- riduce l'obesità centrale
- stimola le cellule pancreatiche insulino secernenti
- migliora lo stoccaggio del glucosio in glicogeno
- migliora la clearance epatica dell'insulina.

Via di somministrazione

- via orale (ECE) e transdermica effetto favorevole sull'insulina
- estradiolo valerianato o micronizzato 2 mg effetto dubbio.

I progestinici a causa della loro diversa struttura molecolare possono avere differenti effetti sul metabolismo glicidico. I dati presenti in letteratura non mostrano risultati univoci.

## Effetti HRT sui parametri emocoagulativi

- Gli estrogeni aumentano l'attività fibrinolitica
- La terapia ormonale riduce i livelli di omocisteinemia
- Aumento dei livelli di PCR circolante durante HRT: tale incremento, che può mantenersi stabile nel tempo, sembra essere dovuto all'effetto di induzione epatica da parte degli steroidi sessuali femminili. L'ipotesi è avvalorata dal fatto che altri

marcatori di danno infiammatorio endoteliale (IL-6 ecc.) non si modificano consensualmente alla PCR. Inoltre tale incremento è molto più contenuto, se non immutato durante terapia transdermica.

Nelle donne a rischio, livelli basali elevati di PCR potrebbero essere predittivi di patologia cardiovascolare e orientare la scelta o meno dell'HRT. Tuttavia giova ricordare che allo stato attuale è ancora discussa la specificità della PCR come marker predittivo di malattia cardiovascolare o di disfunzione endoteliale.

## IDENTIFICAZIONE DELLE PERSONE A RISCHIO CARDIOVASCOLARE

*Prevenzione primaria individuale:* identificazione delle persone a rischio cardiovascolare e intervento finalizzato alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita al trattamento farmacologico.

*E' necessario prendere in considerazione:*

- i dati anamnestici della donna,
- fattori di rischio attuali,
- fattori predisponenti cioè trasmessi per via genetica familiare.

Si utilizza il *rischio globale assoluto*, che permette di predire la capacità futura di ammalarsi, essendo noto il valore patologico di alcuni fattori di rischio come: età, sesso, ipertensione, iperlipemia, diabete, obesità, sedentarietà.

La American Heart Association (AHA 2004) in base al rischio cardiovascolare definisce le donne:

*Alto rischio:* Malattia cardiovascolare accertata, malattia cerebrovascolare accertata, patologia arteriosa periferica, aneurisma aorta, diabete e malattia renale cronica.

*Rischio intermedio:* malattia subclinica, sindrome metabolica, fattori di rischio multipli, valori estremamente elevati di un singolo fattore di rischio, parente di I grado con aterosclerosi precoce (<65 anni nella donna e <55 nel maschio).

*Basso rischio:* può includere fattori di rischio multipli, sindrome metabolica, uno o nessun fattore di rischio.

*Rischio ottimale:* definito dall'aver dei valori ottimali dei fattori di rischio e da uno stile di vita sano per la malattia cardiaca.

Strategie di prevenzione più aggressive dovrebbero essere impiegate di fronte al rischio più elevato.

## VALUTAZIONE CLINICA DELLA PAZIENTE

### Valutazione di I livello

E' necessario raccogliere le seguenti informazioni:

### *Anamnesi familiare*

Parente di I grado con malattia cardiovascolare in età inferiore a 55 anni nel sesso maschile, in età inferiore a 65 anni nel sesso femminile.

Familiarità per eventi tromboembolici ed ictus ischemici.

Familiarità per fattori modificabili quali diabete, ipertensione, dislipidemie.

Familiarità per menopausa precoce.

### *Anamnesi personale*

Storia di malattie o pregressi interventi chirurgici, stress, affaticamento. Presenza di diabete, dislipidemie e ipertensione. Storia pregressa di sindrome dell'ovaio policistico o di iperandrogenismi genetici.

Uso corrente o pregresso di farmaci o terapie alternative.

Uso corrente o pregresso di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva e terapie alternative valutando la durata di assunzione.

### *Anamnesi fisiologica*

Informazioni su dieta, consumo di caffè, alcool, fumo e droghe, stato di stress ed esercizio fisico.

### *Esame obiettivo*

Misurazione peso, altezza, determinazione indice di massa corporea (IMC), rilevazione PA.

Valutazione circonferenza addominale ( $\geq 88$  cm rischio aumentato specie in donne normali o sovrappeso).

## **Prescrizione di esami per valutazione rischio cardiovascolare**

### *Esami I livello (generale)*

Emocromo completo, Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi, Glicemia, transaminasi, VES.

### *Valutazione donna che riferisce sintomi di palpitazioni*

Effettuare valutazione dell'assetto ormonale tiroideo (FT3, FT4, TSH), escludere effetti iatrogeni, ipotensione, anemia grave.

Eventuale ECG basale o monitoraggio del ritmo cardiaco delle 24 ore per escludere fibrillazione atriale (per possibile rischio tromboembolico). Consigliare consulenza cardiologica.

### *Esami II livello*

Specifici per patologia in paziente a rischio.

## **LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA NELLA DONNA CON FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

- L'uso di HRT deve essere personalizzato, in particolare valutato sul rischio **individuale della donna**.

- **La somministrazione di preparati ormonali** deve essere iniziata precocemente dopo la menopausa per stabilire un “continuum” estrogenico dalla vita fertile alla postmenopausa in una condizione di integrità delle pareti vascolari.
- L'invecchiamento insieme ai processi infiammatori e degenerativi che esso comporta, induce l'aterosclerosi ed in generale una alterata risposta vascolare a stimoli anche fisiologici. Inoltre con l'età si verifica una sostanziale diminuzione dei recettori estrogenici a livello della parete vascolare; è quindi favorita la formazione di trombi e pertanto attualmente l'HRT **non può essere** impiegata quale **prevenzione secondaria**.
- **In presenza di fattori di rischio specifici o di spiccata familiarità, considerare la terapia transdermica** che determinando una minore estrogenizzazione epatica (evitando il primo passaggio epatico ma non i successivi) sembra avere neutralità maggiore sulle concentrazioni di PCR, sui vasi, sia pure più lentamente sul quadro lipidico e sull'omeostasi pressoria. Su quest'ultimo parametro anche i progestinici ad attività antimineralcorticoide hanno dimostrato effetti neutri o favorevoli.
- **Tipo di progestinico** la scelta dovrebbe essere orientata in base ad alcuni criteri:
  - 1) potenza progestinica per la protezione endometriale,
  - 2) neutralità metabolica,
  - 3) somiglianza con il P naturale.

## Follow-up della donna con fattori di rischio cardiovascolare in trattamento

Nella definizione del rischio cardiovascolare di un soggetto è importante non considerare il singolo fattore in quanto tale. Occorre invece valutare non solo l'entità del fattore di rischio, ma la presenza di altri fattori che possono amplificare il rischio, la possibilità del controllo terapeutico/farmacologico, la presenza di malattie conclamate e di eventuali danni già presenti.

### Donna

- ad alto rischio:** in genere non viene trattata; in caso di trattamento concordare con il cardiologo di riferimento.
- a medio rischio:** monitorare il fattore di rischio specifico unitamente agli altri parametri, in particolare si veda i capitoli seguenti.
- ottimale o a basso rischio:** ripetere esami ematochimici di primo livello, valutare ed eventualmente modificare nel tempo il dosaggio della terapia somministrata.

E' importante ricordare sempre che:

In generale, in presenza di patologia cardiovascolare conclamata, è fondamentale la collaborazione del medico di famiglia e del cardiologo al fine di seguire la donna in maniera integrata e completa.

Tuttavia attualmente non è consigliata la terapia ormonale sostitutiva per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari.

## HRT nella donna dislipidemica:

- **Definire il rischio cardiovascolare** della donna.
- **Controllo dei fattori di rischio cardiovascolari** con mezzi non farmacologici e farmacologici.
- **Esami basali e follow-up nella donna definita a rischio:** vedi esami 1° livello più profilo lipidico completo, CPK ,  $\gamma$ GT (se statine).
- Valutare sulla base del rischio individuale se effettuare esami come omocisteina, PCR (marker di danno vascolare e infiammatorio), ecocolordoppler dei vasi cerebro afferenti.
- Nelle donne con **ipertrigliceridemia** (TG>250 mg/dl) essendo questa un fattore di rischio indipendente e predittivo di malattia cardiovascolare, la terapia ormonale per via orale è controindicata. Tuttavia, poiché i trigliceridi sono strettamente correlati alla dieta, si raccomanda un regime alimentare opportuno. Al successivo controllo se i valori sono normalizzati, la HRT non è controindicata. Consigliabili le vie non-orali.
- **La via di somministrazione** della terapia ormonale sostitutiva condiziona la sua efficacia sul metabolismo delle lipoproteine. Sebbene molti dati in letteratura confermino l'effetto positivo sulle LDL e sulle HDL di ambedue i tipi di trattamento, transdermico ed orale, quest'ultimo è da preferire nella donna con dislipidemia lieve, senza danno vascolare, perché dà risultati percentualmente più importanti.
- **La HRT non è una terapia alternativa** a quelle comunemente utilizzate come specifici ipolipemizzanti (statine, fibrati). Nelle donne con dislipidemia in trattamento non è controindicata l'associazione farmacologica con HRT.

## HRT nella donna Ipertesa:

- **Definire il rischio cardiovascolare** della donna.
- **Controllo dei fattori di rischio cardiovascolari** con mezzi non farmacologici e farmacologici.
- **Esami basali e follow-up nella donna definita a rischio:** vedi esami 1° livello più profilo lipidico completo, CPK,  $\gamma$ GT (se statine), creatininemia, potassio (se diuretici), es. urine.
- Valutare sulla base del rischio individuale se effettuare esami come monitoraggio della PA delle 24 ore se dubbi, omocisteina, PCR (marker di danno vascolare e infiammatorio), ECG, ecocolordoppler dei vasi cerebro afferenti.

- **La via di somministrazione** della terapia ormonale é fondamentale nel caso in cui si voglia trattare una donna ipertesa (grado lieve-medio) o con valori di PA borderline e per la quale sembra preferibile la via transdermica oppure l'associazione con progestinico ad attività antimineralcorticoide.
- Di particolare importanza é **la scelta del progestinico**: é da preferire, quando possibile il progesterone o un progestinico con profilo farmacologico più simile al progesterone naturale o con caratteristiche di non affinità per il recettore glucocorticoideo ed effetto antialdosteronico.
- **E' opportuno ricordare che il trattamento farmacologico della patologia cardiovascolare in atto generalmente non limita l'uso della terapia ormonale sostitutiva ove non sia presente danno d'organo.** La terapia con antiipertensivi o con statine non controindica l'uso della HRT.

### HRT nella donna diabetica:

- **Il diabete** compensato non controindica l'uso della HRT se la paziente è sintomatica.
- **Definire il rischio cardiovascolare** della donna.
- Controllo dei fattori di rischio cardiovascolari con mezzi non farmacologici e farmacologici.
- **Esami basali e follow-up nella donna definita a rischio:** vedi esami 1° livello più profilo lipidico completo, CPK,  $\gamma$ GT (se statine), Hba1c, monitoraggio dei marker di danno vascolare e di infiammazione, valutazione periodica dell'assetto emocoagulativo, esame urine completo, ecocolordoppler dei vasi cerebro afferenti. Frequenti misurazioni della pressione arteriosa (il controllo pressorio è fondamentale per prevenire ictus emorragico ed ischemico, ed è particolarmente difficile nei diabetici).
- Quando indicata, dovrebbe essere scelta una HRT per via transdermica a basso dosaggio; in alternativa dovrebbe essere scelto un progestinico con profilo farmacologico più simile al progesterone naturale.

### HRT nella donna Obesa:

- **Valutare IMC.**
- **L'obesità** costituisce da sola un fattore di rischio cardiovascolare. Insieme ad altre alterazioni configura una situazione nota come sindrome metabolica che può essere alla base di malattie cardiovascolari, iperinsulinismo e alterazione del metabolismo glucidico ed epatico.
- **La carenza estrogenica** può essere alla base degli sfavorevoli cambiamenti nella

distribuzione (androide) del grasso corporeo in menopausa.

- **L'uso della HRT** tende a migliorare la distribuzione del grasso corporeo mantenendo una distribuzione di tipo ginoide, anche se tale dato non viene confermato in alcuni studi.
- **Esami basali e follow-up nella donna definita a rischio:** glicemia, insulina, assetto lipidico, assetto tiroideo, quadro epatico, valutare sulla base del rischio individuale se effettuare ulteriori esami come marker di infiammazione anche vascolari, valutazione PA, doppler vasi cerebro afferenti e vasi arti inferiori.
- **Valutazione intolleranza ai carboidrati:** insulina a digiuno. OGTT. Spesso concomitanza con sindrome metabolica.
- Si raccomanda l'associazione di adeguato programma dietetico con riduzione dell'introito calorico e di imperativo programma di attività fisica.
- Quando indicata, dovrebbe essere scelta una HRT a basso, bassissimo dosaggio, preferendo in generale progestinici simili al progesterone naturale.
- Si sottolinea inoltre che le donne obese sono più soggette a carcinoma endometriale pertanto devono essere monitorate in tal senso.
- Le Linee Guida internazionali controindicano il trattamento ormonale sostitutivo nelle donne con obesità di secondo e terzo grado.

### **Rischio tromboembolico e HRT:**

- Le donne che assumono HRT hanno un aumento del RR di trombosi venosa/ embolia polmonare da 2 a 5 volte. Data la bassa prevalenza di tale patologia il rischio assoluto è tuttavia basso.
- L'entità del rischio è comunque condizionata dal tipo e dalla dose di estrogeni (basso dosaggio minore rischio), dalla via di somministrazione (la via transdermica e più in generale quelle non-orali hanno minore rischio rispetto alla via orale) e dalla presenza di altri fattori di rischio (età avanzata, obesità, mutazioni genetiche dei fattori di coagulazione).
- Il rischio è più elevato nei primi anni di assunzione della terapia.
- Dati controversi sul ruolo del progestinico.
- Per la prescrizione è necessario escludere eventi trombotici e/o ischemici nell'anamnesi personale e familiare. **Non indicato effettuare screening trombofilico se l'anamnesi è muta.**
- In caso di trombofilia (APCR, fattore V di Leiden, deficit proteina C e S e

antitrombina III, mutazione G20210A della protrombina, MTHFR, omocisteina, LAC, ACA) il rischio trombotico è significativamente aumentato e pertanto l'HRT è controindicata. Non sufficientemente ancora validata in queste pazienti la sicurezza della via transdermica.

## **Altre Terapie Ormonali e Rischio Cardiovascolare**

### *Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM)*

Lo studio RUTH ha mostrato che la terapia con il raloxifene non modifica il rischio cardiovascolare e la mortalità in soggetti definiti ad alto rischio. Il rischio tromboembolico risulta aumentato in maniera simile agli estrogeni e in particolare non aumenta la quota di stroke in totale ma il numero di stroke fatali.

Nello studio STAR, in una popolazione a rischio di tumore mammario e non ad alto rischio cardiovascolare, non emerge una differenza del numero di stroke con il raloxifene mentre c'è una riduzione di eventi tromboembolici rispetto al tamoxifene.

### *Tibolone*

Allo stato attuale non ci sono in letteratura studi su tibolone e rischio di eventi cardio-cerebro vascolari.

Non ha mostrato un effetto positivo su parametri del metabolismo lipidico e glucidico. Tuttavia alcuni studi dimostrano che diminuiscono i livelli circolanti di trigliceridi e quelli basali di glicemia.

### *Fitoestrogeni*

Allo stato attuale sono necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo dei fitoestrogeni nella prevenzione del rischio cardiovascolare, anche se diete ricche di soia hanno mostrato ridurre diversi fattori di rischio cardiovascolare. Comunque risulta difficile distinguere gli effetti della dieta rispetto ad una supplementazione con fitoestrogeni.

## **Terapie non ormonali e rischio cardiovascolare**

Studi clinici randomizzati suggeriscono un ruolo degli omega-3 PUFAs ossia acidi grassi polinsaturi, nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare, i pazienti possono essere incoraggiati a consumare un pasto o due di pesce la settimana o assumere in alternativa 1 o 2 capsule di olio di pesce al dì (750-1000 mg di EPA). Molte evidenze cliniche sono ancora necessarie per confermarne il ruolo nella prevenzione primaria. Per adesso sembra ragionevole incoraggiare i pazienti ad assumere pesce 2 volte la settimana o introdurre nella dieta condimenti ricchi in PUFA.

L'utilità di una supplementazione vitaminica è da molti anni oggetto controverso di dibattito.

Attualmente non ci sono evidenze cliniche convincenti sul ruolo della vitamina E, C e carotenoidi nella prevenzione della malattia cardiovascolare.

# OSTEOPOROSI

D. Agostinelli, C. Angeloni, AM. Becorpi  
M. Gallo, M. Gambacciani, P. Garofalo

**Definizione:** L'osteoporosi (OP) è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea (alterazioni quantitative) e dal deterioramento della microarchitettura (alterazioni qualitative). Questi due elementi determinano un aumento della fragilità e quindi un maggior rischio di frattura.

Sono considerate “primitive” le forma postmenopausale e quella senile mentre quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci sono definite “secondarie”.

Per l'OMS la diagnosi di OP si basa sulla presenza di una bassa densità ossea che rappresenta il miglior fattore predittivo per frattura, come confermato da numerosi studi prospettici.

La densitometria ossea consente di misurare in modo accurato e preciso la densità minerale ossea (BMD). Nell'interpretare i risultati vengono adottate le definizioni dell'OMS, basate sul confronto del risultato densitometrico del paziente rispetto a quello medio di una popolazione di giovani adulti dello stesso sesso e della stessa razza (Picco di massa ossea) e si considera il numero delle deviazioni standard (SD) dal picco medio di massa ossea (T-score) o dal valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score) (Tab. 1).

TABELLA 1  
DEFINIZIONI DIAGNOSTICHE IN BASE AI VALORI DI T-SCORE

T-SCORE	DIAGNOSI
$\geq -1$ tra $-1$ e $-2.5$	Normale
$\leq -2.5$	Osteopenia
$\leq -2.5$ con frattura da fragilità	Osteoporosi
	Osteoporosi conclamata

La densità minerale ossea è influenzata da vari fattori di rischio (Tab. 2) che possono essere utilizzati per identificare soggetti da sottoporre a densitometria ossea.

A tale scopo sono stati proposti vari criteri che utilizzano combinazioni di più fattori di rischio che in grado di migliorare la sensibilità nell'individuare soggetti osteoporotici può raggiungere o superare il 90% anche se la specificità non è sempre ottimale.

## IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI AD ELEVATO RISCHIO FRATTURATIVO

Tutti i soggetti di età superiore ai 50 anni debbano essere valutati per la presenza di fattori di rischio. Alcuni fattori influenzano il rischio di frattura determinando una riduzione della massa ossea (fattori di rischio per bassa massa ossea); altri aumentano la probabilità di frattura agendo anche con meccanismi indipendenti dalla massa ossea

(fattori di rischio per frattura) (Tab. 2) Per questo motivo, la soglia per l'intervento terapeutico non è determinata dal solo valore densitometrico (soglia diagnostica) ma dal profilo di rischio globale (o rischio assoluto).

TABELLA 2  
FATTORI DI RISCHIO CLINICI E LIVELLI DI EVIDENZA

FATTORI DI RISCHIO (FR)	FR PER BASSA MASSA OSSEA	FR PER FRATTURA
Età	Ia	Ia
Precedenti fratture dopo 40 anni, non dovute a traumi efficienti (*)	II	Ia
Familiarità per fratture	II	II
Terapia cronica steroidea	Ia	Ia
Menopausa precoce (< 45 anni)	Ia	II
Ridotto peso corporeo	Ia	II
Ridotto apporto di calcio	Ia	Ia
Ridotta attività fisica	II	II
Fumo	II	II
Abuso di alcolici	II	III
Ridotta densità minerale ossea (BMD)	-	Ia
Fattori predisponenti alle cadute (a)	.	Ia

(\*) si definisce "trauma non efficiente" il trauma di entità uguale o inferiore a quello di una caduta a terra da stazione eretta in ambiente piano.

### (a) Fattori di rischio per le cadute

#### *Fattori individuali*

- Deterioramento delle capacità funzionali
- Storia di precedenti cadute
- Alterazioni della deambulazione, dell'equilibrio e della forza muscolare
- Deterioramento cognitivo e Deficit della funzione visiva
- Malattie croniche neurologiche, articolari, cardiovascolari
- Farmaci agenti sul SNC , antipertensivi, alcol

#### *Fattori ambientali*

- Superfici scivolose

- Ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici)
- Illuminazione eccessiva o insufficiente
- Bagno senza appigli
- Calzature troppo larghe, con suole lisce e tacchi alti.

I fattori di rischio hanno un effetto cumulativo, è possibile ottenere un loro miglioramento con un adeguato “counseling” sulle abitudini di vita (Tab. 3).

TABELLA 3  
MIGLIORAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO

INTERVENTO	EFFETTO SU	RACCOMANDAZIONE
Adeguate apporto di calcio e vitamina D	Picco e perdita di massa ossea	A
Adeguate apporto di calcio e vitamina D	Rischio di frattura	C
Astensione dal fumo	Perdita di massa ossea	C
Astensione dal fumo	Rischio di frattura	C
Evitare abuso alcolico	Perdita si massa ossea	D
Evitare abuso alcolico	Rischio si frattura	C
Esercizi con “carico”	Rischio di frattura	C

## DIAGNOSI STRUMENTALE

La metodica attualmente più utilizzata è la *densitometria a doppio raggio X (DXA: Dual X Ray Absorptiometry)*, dotata di una ottima precisione, tempi di scansioni assai brevi ed una calibrazione più stabile; l’esposizione radiologica del paziente varia da 1 a 5  $\mu$ Sv.

La sede scheletrica di valutazione densitometrica preferenziale è a livello della colonna poichè ad elevata componente trabecolare e più precisa. Dopo i 65 anni tuttavia gli incrementi densitometrici vertebrali possono essere dovuti alla patologia artrosica o paradossalmente a fratture; in questi casi può essere più utile la valutazione del femore che si sta affermando come quella di riferimento non solo nei pazienti anziani, ma anche in soggetti più giovani con patologie del rachide. Per il femore inoltre (soprattutto a livello del collo e totale) sono presenti riferimenti di normalità più standardizzati su popolazioni più numerose e quindi è più accurato il calcolo del T-score. Le densitometrie appendicolari e total body sono attualmente poco utili per il monitoraggio terapeutico perché per evidenziare variazioni certe nel singolo paziente richiedono che intercorra un eccessivo intervallo di tempo.

La tomografia computerizzata (TC) può essere impiegata in modo quantitativo

(*Quantitative Computerized Tomography:QCT*) misurando la densità della porzione centrale delle vertebre lombari. Rispetto alla tecnica DXA ha il vantaggio di evitare l'interferenza dei processi artrosici che possono sovrastimare il dato densitometrico e consente di distinguere l'osso corticale da quello trabecolare. Il paziente viene però sottoposto ad una maggiore dose di radiazioni, la tecnica presenta una minore precisione ed accuratezza ed i costi sono nettamente più elevati.

Da alcuni anni sono stati introdotti metodi quantitativi di valutazione dell'osso basati sull'uso di ultrasuoni (Quantitative Ultra Sound: QUS) definiti *ultrasonometrie ossee o osteosonometrie*. Il loro interesse risiede nel fatto che non vengono impiegate radiazioni ionizzanti, possiedono un basso costo e possono fornire anche informazioni su alcuni aspetti micro-strutturali tridimensionali e/o qualitativi dell'osso. Misurano la velocità della propagazione degli ultrasuoni (Speed Of Sound: SOS) attraverso il calcagno e le falangi delle mani, oppure l'attenuazione di frequenza degli ultrasuoni (Broadband Ultrasound Attenuation: BUA) attraverso il calcagno.

L'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi dell'OP secondo i criteri WHO. In particolare non possiamo utilizzare i valori di riferimento espressi in T-Score secondo i medesimi criteri validati per la tecnica DXA. Tuttavia, la QUS si è dimostrata in grado di predire il rischio di frattura indipendentemente dalla BMD. Tra i siti anatomici quelli maggiormente studiati sono il calcagno e la falange che, per le loro caratteristiche anatomiche, sono considerati ottime sedi per lo studio ultrasonografico dell'osso; altri siti scheletrici utilizzabili sono la tibia, la patella ed il radio.

La qualità della misura ultrasonografica dipende molto più della DXA dall'abilità dell'operatore; l'interpretazione del risultato richiede, da parte del medico, una specifica conoscenza della metodica ultrasonografica e delle malattie metaboliche dell'osso.

## Quando e a chi richiedere la DXA

Non è al momento considerato realistico e "cost/effectiveness" uno screening densitometrico generalizzato, specie in perimenopausa in quanto è stato valutato che tra i 50-59 anni il numero di donne da esaminare per poi eventualmente trattare per prevenire una frattura di femore o vertebrale è ancora troppo elevato (da 700 a 1500). C'è invece ampio consenso nel consigliare l'indagine densitometrica solo su base individuale ed in considerazione dell'età e della presenza di specifici fattori di rischio (Tab. 4).

## Quando ripetere la DXA

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie, sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. Per trattamenti di dimostrata efficacia in termini di "evidence based medicine" la percentuale dei cosiddetti "non responders" è contenuta e spesso legata più alla limitata precisione delle metodiche che all'effettiva inefficacia della terapia; controlli ripetuti e frequenti, sono pertanto spesso inutili o possono essere addirittura fuorvianti.

TABELLA 4  
INDICAZIONI ALL'INDAGINE DENSITOMETRICA

1. Menopausa precoce ( $\leq 45$ anni).
2. In previsione di prolungati ( $> 3$ mesi) trattamenti corticosteroidi ( $> 5$ mg/die di prednisone equivalenti).
3. Donne in postmenopausa con anamnesi familiare positiva per fratture non dovute a traumi efficienti e verificatesi prima dei 75 anni di età.
4. Donne in postmenopausa con ridotto peso corporeo ( $< 57$ Kg) o indice di massa corporea $< 19$ Kg/m <sup>2</sup> .
5. Progresso riscontro di osteoporosi (con indagine radiologica e/o densitometrica).
6. Condizioni associate ad osteoporosi (Tab. 5).
7. Precedenti fratture non dovute a traumi efficienti.
8. Donne in età $\geq 65$ anni e in menopausa da almeno 10 anni.

Comunque, la perdita di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% all'anno e la maggior parte delle terapie portano ad un incremento della BMD dell'1-6% in 3 anni. Alla luce di questi piccoli cambiamenti, solo un test veramente preciso riuscirà ad individuare variazioni a breve termine.

Considerata la precisione standardizzata (CVs) delle tecniche densitometriche, un controllo è generalmente giustificato dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno.

## DIAGNOSI BIOUMORALE

La diagnosi DEXA di OP non significa diagnosi clinica di osteoporosi "primaria". Prima di prescrivere una terapia, è sempre indispensabile discriminare le forme primarie dalle forme secondarie.

La normalità degli esami bioumorali di I livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (Tab. 6)

## MISURE PREVENTIVE E TERAPEUTICHE

Il problema dell'osteoporosi va affrontato sia con misure preventive, sia con trattamenti specifici. La prevenzione mira a impedire o rallentare lo sviluppo dell'osteoporosi, mentre il trattamento si rivolge a soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura.

TABELLA 5  
CONDIZIONI ASSOCIATE AD OSTEOPOROSI

**Malattie endocrine:**

- ✓ Ipogonadismo
- ✓ Ipercortisolismo
- ✓ Iperparatiroidismo
- ✓ Ipertiroidismo
- ✓ Iperprolattinemia
- ✓ Diabete mellito tipo I
- ✓ Acromegalia
- ✓ Deficit GH

**Malattie ematologiche:**

- ✓ Malattie mielo e linfoproliferative
- ✓ Mieloma multiplo
- ✓ Mastocitosi sistemica
- ✓ Talassemia

**Malattie apparato gastro-enterico:**

- ✓ Malattie croniche epatiche
- ✓ Morbo celiaco
- ✓ Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
- ✓ Gastrectomia
- ✓ Intolleranza al lattosio
- ✓ Malassorbimento intestinale
- ✓ Insufficienza pancreatica

**Malattie reumatiche:**

- ✓ Artrite reumatoide, LES
- ✓ Spondilite anchilosante
- ✓ Artrite psoriasica
- ✓ Sclerodermia

**Malattie renali:**

- ✓ Ipercalciuria idiopatica renale
- ✓ Acidosi tubulare renale
- ✓ Insufficienza renale cronica

**Altre condizioni:**

- ✓ Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- ✓ Anoressia nervosa
- ✓ Emocromatosi
- ✓ Fibrosi cistica
- ✓ Malattie del collagene (osteogenesi imperfecta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)
- ✓ Trapianto d'organo
- ✓ Alcolismo, Fumo, Tossicodipendenza
- ✓ Assunzione di Farmaci (oltre ai cortisonici: ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH)
- ✓ Immobilizzazione prolungata
- ✓ Grave disabilità

TABELLA 6  
DIAGNOSI BIOUMORALE

ESAMI I LIVELLO	ESAMI II LIVELLO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- VES</li> <li>- Calcemia</li> <li>- Creatininemia</li> <li>- Emocromo completo</li> <li>- Fosforemia</li> <li>- Calciuria 24 h</li> <li>- Protidemia frazionata</li> <li>- Fosfatasi alcalina totale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transaminasi</li> <li>- Elettroforesi proteine urinarie</li> <li>- TSH, FT4, FT3</li> <li>- Anticorpi antiendomio e antitransglutaminasi</li> <li>- Paratormone sierico</li> <li>- 25-OH-vitamina D sierica</li> <li>- Esami specifici per patologie associate</li> <li>- Cortisoluria/24 ore</li> <li>- Marker specifico di turnover osseo</li> </ul>

## Prevenzione

### Obiettivi

- favorire la crescita scheletrica per consentire il raggiungimento del massimo sviluppo osseo alla maturità;
- prevenire la perdita ossea nel corso dell'invecchiamento;
- prevenire il deterioramento microstrutturale dello scheletro;
- prevenire le fratture.

### Mezzi

- Misure non farmacologiche (dieta, attività fisica, stile di vita).
- Misure farmacologiche in soggetti selezionati ad alto rischio di sviluppo di osteoporosi.

### Candidati alla prevenzione

- Misure non farmacologiche: tutti gli individui.
- Misure farmacologiche: donne con riduzione della densità ossea compatibile con osteopenia (T-score tra -1 e -2.5).

## Trattamento

### Obiettivi

- prevenire le fratture;
- stabilizzare o aumentare la massa ossea;
- limitare le conseguenze cliniche delle fratture e delle deformità ossee;
- ottimizzare le capacità funzionali e la qualità di vita;
- ridurre la frequenza e l'impatto delle cadute;

### Mezzi

- Misure farmacologiche (calcio e vitamina D, HRT, SERM, bisfosfonati, PTH,

- ranelato di stronzio).
- Misure non farmacologiche per ridurre frequenza e impatto delle cadute (hip protectors).

### *Candidate al trattamento*

- Donne con precedenti fratture da fragilità (in particolare vertebre, femore, radio e omero dovute a traumi a bassa energia).
- Donne con riduzione della densità ossea compatibile con osteoporosi (T-score < -2.5).

## **Interventi non farmacologici**

*a) favorire un adeguato introito alimentare di calcio e di vitamina D:* meglio se sotto forma di dieta equilibrata contenente latte e derivati. La dose giornaliera di calcio raccomandata varia a seconda dell'età ma è generalmente compresa tra 1000-1500 mg.

L'introduzione alimentare di calcio può essere stimata tenendo presente che.

- latte e yogurt contengono 120 mg di calcio per 100 ml;
- i formaggi stagionati contengono circa 1000 mg di calcio per 100 g;
- i formaggi freschi contengono circa 500 mg di calcio per 100 g;
- la quota di calcio contenuta negli altri alimenti assunti durante la giornata è approssimabile a 250 mg complessivi;
- le acque minerali più ricche di calcio arrivano a contenere circa 350 mg per litro.

Se l'apporto calcico con la dieta è insufficiente, sono consigliabili supplementi con sali di calcio. Per una corretta supplementazione attenersi alle dosi raccomandate, suddividere l'introduzione in più frazioni durante la giornata, evitare l'assunzione del Calcio contemporaneamente a cibi ricchi in fibre o a terapie marziali .

Per mantenere un introito adeguato di Vitamina D è raccomandato un apporto quotidiano di 200 UI (5 ug) di vitamina D dal secondo mese di vita fino all'adolescenza; di 400 UI (10 ug) tra i 51-70 anni e di almeno 600 UI (15ug) sopra i 70 anni (Livello I). Uova, fegato, pesce o cibi fortificati (latte vaccino, latte di soia e di riso, alcuni cereali per colazione e margarine) forniscono il fabbisogno di vitamina D; la richiesta può essere ancora maggiore in rapporto ad un'esposizione solare ridotta, ad una patologia osteoporomalacica già in atto, a precarie condizioni nutrizionali o malassorbimenti intestinali ed all'uso di alcuni farmaci (anticonvulsivanti, glucocorticoidi). La somministrazione di dosi di vitamina D sino a 2000 unità/die è priva di effetti collaterali ed ha costi molto contenuti e può essere raccomandata anche senza aver preliminarmente controllato i livelli sierici di 25OH-vitamina D. La farmacocinetica della Vitamina D consente la somministrazione di dosi depot (50000-400000 UI), con potenziali benefici in termini di compliance e di praticabilità per interventi preventivi territoriali sulla popolazione anziana.

### *b) incoraggiare una buona ed equilibrata nutrizione:*

- evitare diete iperproteiche (Livello III) e molto rigide
- attuare l'integrazione di calcio nelle diete macrobiotiche e vegetariane
- evitare l'uso eccessivo di sale: sono stati riportati effetti negativi sulla densità

minerale ossea quando l'introito alimentare di sodio supera i 2100 mg (90 nmol),

*c) intervenire sui disturbi del comportamento alimentare*

*d) mantenere un IMC non inferiore a 19 Kg/m<sup>2</sup>*

*e) seguire stili di vita sani:*

- praticare esercizio fisico in relazione al peso corporeo e in modo regolare. Le possibili forme di attività fisica sono: l'attività d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica) e l'attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).
- limitazione o cessazione del fumo
- evitare l'eccessivo consumo di alcool e caffè
- esposizione al sole: sono considerati sufficienti 15 minuti 2-3 volte alla settimana.

*f) ridurre il rischio di caduta*

Buona parte delle fratture, specie di femore, hanno come concausa un evento traumatico quale la caduta, il cui rischio può essere modificato.

Gli interventi per ridurre questo rischio dovrebbero quindi essere multidisciplinari ed includere uno screening dello stato di salute, una valutazione dei fattori di rischio ambientali specie domiciliari, l'analisi e l'adeguamento dell'attività fisica ed una revisione dell'uso di psicofarmaci. L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (Livello I) che di traumi correlati (Livello II). La sospensione dell'uso di psicofarmaci si è associata ad una diminuzione del rischio di cadute (Livello I).

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura è quella di attenuare l'energia traumatica sul segmento scheletrico. In particolare sono stati testati in anziani lungodegenti alcuni protettori d'anca con risultati positivi.

## Trattamento farmacologico

Per trattamento si intende l'insieme dei provvedimenti rivolti a soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. L'utilizzo di farmaci viene oggi riservato quasi esclusivamente a pazienti ad elevato rischio di frattura.

L'utilizzo di farmaci specifici, sia in prevenzione che in terapia, deve tener conto di possibili effetti collaterali e di costi eventuali, specie quando si disegnano strategie rivolte ad interi segmenti di popolazione.

In questa ottica, il ruolo della DXA e della QUS è stato rivisto recentemente modificando completamente il concetto basilare della diagnostica. Infatti la diagnostica deve servire ad identificare i soggetti che dovrebbero essere sottoposti a terapia, per un aumentato rischio di frattura non tanto a diagnosticare un BMD alto o basso. Infatti il BMD è solo uno dei fattori di rischio. Inoltre, le soglie basate sul T-score non possono essere utilizzate nella diagnosi perché lo stesso valore di T-score ottenuto da misure su diversi siti o con diverse metodiche fornisce informazioni diverse sul rischio di frattura e sulla prevalenza di osteoporosi. Le soglie di intervento (diagnostiche o di trattamento) dovrebbero essere basate sulla probabilità di frattura a medio termine (10 anni) piuttosto che sul T-score. Le nuove Linee Guida prevedono l'utilizzo di algoritmi per il calcolo del

rischio di frattura: in tal modo è possibile individuare i soggetti da trattare farmacologicamente. Il rischio di frattura a 10 anni è legato fundamentalmente all'età del soggetto, alla presenza di fattori di rischio (storia familiare per fx vertebrale, menopausa precoce, artrite reumatoide, pregresse fratture, fumo), oltre che al valore densitometrico DXA o QUS. In questa nuova visione diagnostica le metodiche DXA e QUS vengono quindi considerate equivalenti.

In generale l'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni supera il 20-30%. Condizioni di rischio di questa entità sono quelle associate a precedenti fratture osteoporotiche ma anche alla terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti assunti per più di tre mesi in persone di età > 50 anni). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici (vedi nota 79 in allegato\* aggiornata a gennaio 2007).

## - Supplementi di calcio e vitamina D

Supplementi con calcio e vitamina D sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. La loro efficacia è proporzionale alla gravità e frequenza di carenze alimentari tra la popolazione trattata.

Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1000 mg/die). La supplementazione con calcio (specie se si superano i 1000 mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia (es. iperparatiridismo primitivo, granulomatosi croniche, insufficienza cortico-surrenale, ipotiroidismo) e nelle ipercalcie idiopatiche. Qualche cautela va anche osservata in caso di terapia concomitante con tiazidici o in presenza di insufficienza renale.

La supplementazione con 1000 mg/die di Calcio e 500 UI di vitamina D è in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea da glucocorticoidi (Livello II).

L' "intervallo terapeutico" per la vitamina D è molto ampio e questa vitamina può essere anche somministrata in boli. La posologia varia tra 400 U/die a 400.000 U ogni 1-12 mesi.

La supplementazione con vitamina D è utile anche in prevenzione primaria tra gli anziani specie oltre i 75 anni (Livello I).

L'uso dei metaboliti attivi della Vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalcemia ed è attualmente giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale od epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo).

In tutti i trials terapeutici condotti sinora sulla attività anti-fratturativa (bisfosfonati, SERMS, PTH, stronzio) sia ai pazienti trattati con placebo che a quelli in trattamento attivo veniva raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

## - Bisfosfonati

*L'alendronato (ALN) e il risedronato (RIS)* sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni del 10-6% rispettivamente.

Entrambi hanno un'ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il 40-50% in 3 anni. Un recente studio (REAL cohort study) ha dimostrato che a breve termine il trattamento con RIS è in grado di ottenere una minor percentuale di fratture femorali e non-vertebrali rispetto al trattamento con ALN. Sono i farmaci di prima scelta nelle donne in menopausa con osteoporosi ed elevato rischio di frattura (Livello I).

Il RIS e l'ALN si sono confermati efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica (Livello II). L'assorbimento orale dei bisfosfonati è assai modesto (0.5-5%) anche quando il farmaco è assunto a stomaco vuoto. L'emivita plasmatica è di circa 1 ora con clearance prevalentemente renale (40-80%). La rimanente quota viene captata dal tessuto osseo dove il farmaco ha una lunga emivita. Gli eventi avversi che più frequentemente si associano al trattamento con bisfosfonati sono quelli a carico dell'apparato gastrointestinale e sono spesso dose dipendenti e sembrano ridursi con le formulazioni settimanali e seguendo attentamente le modalità di assunzione, quali il rimanere in posizione eretta dopo l'ingestione del farmaco. La terapia con bisfosfonati è stata associata ad osteonecrosi della mandibola nei soggetti che assumono dosi elevate del farmaco per il trattamento della ipercalcemia neoplastica e le metastasi ossee mentre l'effetto sembra rimanere sporadico alle dosi dei bisfosfonati consigliati per l'osteoporosi.

**Alendronato:** cpr 70 mg 1 cpr per os alla settimana (nota 79\*).

**Risedronato:** cpr 35 mg 1 cpr per os alla settimana; cpr 5 mg 1 cpr per os al di (nota 79\*).

*L'etidronato ed il clodronato* nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (Livello I).

L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata in studi non conclusivi e limitatamente alle fratture vertebrali. La dose ottimale o non è mai stata adeguatamente studiata (clodronato) o è sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea (etidronato). Rappresentano quindi farmaci di *seconda scelta* che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

**Etidronato:** 300 mg cps, 1 cps al di

**Clodronato:** 100 mg fl, 1 fl im ogni 7-14 giorni

Il *neridronato* è l'unico farmaco approvato per il trattamento della osteogenesi imperfetta.

**Nerixia:** 100 mg fl, 1 fl im al mese

Recentemente è stato introdotto in commercio un bisfosfonato a somministrazione orale mensile, l'**Ibandronato**: ha mostrato effetti significativi sulle fratture vertebrali (Livello Ia) e su quelle non vertebrali limitatamente ad un sottogruppo di pazienti a più alto rischio fratturativo (Livello II).

**Ibandronato:** 150 mg cpr, 1 cpr al mese (nota 79\*)

### *Altri farmaci*

Altri farmaci che hanno documentazioni dirette o indirette di efficacia sulla massa ossea includono: **calcitonina** (sia parenterale che per spray nasale), **ipriflavone**, **fluoruri**, **diuretici tiazidici**, **calcitriolo**.

**Calcitonina: spray nasale 200 UI, 200 UI/die**

- **Stronzio anelato:** agisce sia stimolando la neoformazione che riducendo il riassorbimento osseo.

**Ranelato di stronzio: 2 gr buste, 1 busta per os/die**

- **Teriparatide (1-34 PTH):** il frammento 1-34 del paratormone è in commercio in Italia dalla fine del 2004 e registrato presso l'EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa. Si tratta del *primo* farmaco in grado di *stimolare direttamente* la neoformazione ossea osteoblastica. La terapia con teriparatide determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è paragonabile a quello dei bisfosfonati. E' in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (Livello I). Per il suo elevato costo questa terapia è riservata ai pazienti "non-responsivi" ai farmaci antiassorbitivi (SERM, bisfosfonati). La nota aggiuntiva ne limita la distribuzione a carico del SSN solo per pazienti in terapia da più di un anno con alendronato o risedronato o raloxifene in nota 79\* e che vanno incontro ad una nuova frattura osteoporotica (vertebre o femore).

**Teriparatide: 20 mcg/80 mcl penna, iniezione sc giornaliera da 20 mcg**

### **- Terapia ormonale sostitutiva (HRT)**

La somministrazione di estrogeni in donne postmenopausali è in grado non solo di prevenire la perdita ossea postmenopausale, ma anche di indurre un aumento della densità ossea in tutte le sedi scheletriche valutate (3-8%). Tale effetto non si limita ai primi anni dopo la menopausa, ma si osserva ad ogni età postmenopausale. Il trattamento ormonale, prescritto per il controllo della sintomatologia climaterica, al contempo riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, incluse quelle di femore.

L'HRT rispetto ad altri farmaci offre il vantaggio di poter intervenire sulla "prevenzione" (ossia in donne a rischio di osteoporosi anche se ancora a basso rischio di frattura).

Nelle donne in postmenopausa il dosaggio standard con 0.625 mg/die di estrogeni coniugati o dosaggi equivalenti di altri composti, riduce il turnover, aumenta la densità ossea e riduce il rischio di frattura in tutti i distretti esaminati (vertebre, femore, polso).

Il numero delle non responders è estremamente basso. La HRT riduce le fratture in donne normali non selezionate per il rischio di osteoporosi, dimostrando una potente

azione antiosteoporotica in una popolazione in cui altri farmaci antiassorbimento hanno dati, ed indicazioni, molto limitati. Un adeguato supplemento di calcio è comunque necessario per raggiungere una ottimale azione protettiva.

Non è chiaro quanto persista l'azione protettiva dopo la sospensione della HRT. Pare che il trattamento di donne con sintomatologia climaterica per 2-3 anni dopo la menopausa sia associato ad una protezione a lungo termine contro le fratture.

Per la HRT la maggiore indicazione rimane la terapia dei sintomi soggettivi e il miglioramento della qualità di vita. Dopo la pubblicazione dello studio Women's Health Initiative (WHI), la maggior parte delle società scientifiche non raccomandano la HRT come terapia di prima scelta per l'osteoporosi.

**LOW-DOSE HRT:** recentemente diverse preparazioni a basso dosaggio (25 mcg estradiolo transdermico, 1.0-0.5 mg estradiolo orale, 0.3- 0.45 mg estrogeni coniugati orali) hanno dimostrato di esercitare un effetto positivo sul turnover e la densità ossea, suggerendo un effetto antifratturativo simile a quello del dosaggio standard, anche se ciò deve essere ancora provato.

**ULTRA-LOW-DOSE HRT:** un prodotto transdermico con un dosaggio pari a 14 mcg 17β-E2/die (ultra-low-dose) è stato recentemente approvato per la prevenzione dell'osteoporosi negli USA da parte della FDA.

- **Tibolone:** come l'HRT, oltre al controllo dei sintomi (Livello I), si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea in donne in postmenopausa (Livello I), ma non vi sono dati circa la riduzione del rischio di frattura.

**Tibolone: cpr 2.5 mg, ½ - 1 cpr per os al dì**

- **Fitoestrogeni:** studi epidemiologici nelle popolazioni orientali suggeriscono che l'uso alimentare di alte dosi di soia si associato ad un rischio di frattura più basso rispetto alle popolazioni occidentali. Gli studi di intervento mediante la somministrazione

TABELLA 7

LIVELLI DI EVIDENZA DEI DIVERSI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

INTERVENTO FARMACOLOGICO	OBIETTIVO TERAPEUTICO			
	MASSA OSSEA	FRATTURE VERTEBRALI	FRATTURE NON VERTEBRALI	FRATTURA DI FEMORE
Terapia ormonale sostitutiva	Ia	Ia	Ia	Ib
Raloxifene	Ib	–	–	–
Tibolone	Ia	–	–	–
Calcio+vitamina D	Ib	–	Ib	Ib
Calcitriolo	Ib §	§	III	–
1-alfa vitamina D	Ib	§	–	–
Etidronate	Ia	Ia	III	III
Alendronato	Ia	Ia	Ia	Ia
Risedronato	Ib	Ia	Ib	Ib
Calcitonina	Ia §	Ia §	Ia §	–
Steroidi anabolizzanti	–	–	–	–

§=I risultati degli studi sono stati criticati o non confermati.

di fitoestrogeni sul turnover e la densità ossea sono scarsi, aneddotici ed altamente contraddittori.

- **Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM)**

In commercio sono disponibili due SERM, il **tamoxifene (TAM)** ed il **raloxifene (RLX)**, mentre si attende la messa a punto e la sperimentazione di numerosi altri composti.

Il TAM ha effetti ossei, ma non è stato studiato adeguatamente per il trattamento dell'osteoporosi.

L'unico SERM attualmente approvato per prevenzione e trattamento dell'osteoporosi è il RLX. La sua efficacia antifratturativa è stata valutata in uno studio di grandi dimensioni (MORE): E' in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi postmenopausale (Livello 1), ma non è finora risultato in grado di prevenire le fratture extra-vertebrali (Livello 2).

<b>Raloxifene: cpr 60 mg, 1 cpr per os al dì (nota 79*)</b>
---

## SINTESI E RACCOMANDAZIONI

- L'Osteoporosi e le fratture correlate aumentano con l'età e rappresentano una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nella popolazione anziana.
- I principali fattori di rischio per frattura osteoporotica sono rappresentati da:
  - ridotta massa ossea
  - precedente frattura da fragilità
  - età
  - familiarità per fratture

I soggetti che hanno subito una frattura vertebrale o altre fratture osteoporotiche vanno considerati osteoporotici anche se la loro densità ossea non rientra nei criteri OMS per la diagnosi.

I fattori di rischio hanno un effetto cumulativo.

E' possibile ottenere un effetto del miglioramento dei fattori di rischio.

- La mineralometria ossea (DXA o QUS) costituisce il "gold standard" per la diagnosi di osteoporosi. E' indicato eseguire la DXA a livello lombare nei pazienti di età inferiore a 65 anni e a livello femorale nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Un ulteriore controllo è generalmente giustificato non prima di 18-36 mesi.
- Misure non farmacologiche (norme dietetiche, esercizio fisico, stile di vita) e terapeutiche (calcio e vitamina D, HRT, SERM, bisfosfonati, PTH, ranelato di stronzio) sono in grado di prevenire e trattare le complicanze dell'osteoporosi. La supplementazione di calcio e vitamina D in postmenopausa è un presupposto fondamentale per la terapia antirassorbimento.
- La prevenzione dell'osteoporosi con HRT deve tener conto del rapporto tra rischi e benefici, stabilito su base individuale, utilizzando schemi terapeutici capaci di ridurre o eliminare i possibili rischi ed effetti collaterali.

## Nota 79

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ac. alendronico</li> <li>- ac. risedronico</li> <li>- ac. ibandronico</li> <li>- ac. alendronico + vitamina D3</li> </ul> <p>- raloxifene</p> <p>- ranelato di stronzio</p> <p>- teriparatide</p> <p>- ormone paratiroideo</p>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento &gt; 3 mesi con dosi &gt; 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi</li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico – vitamina D3.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore</li> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; - 4 (o &lt; -5 per ultrasuoni falangi)</li> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; -3 (o &lt; -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi             <ul style="list-style-type: none"> <li>- storia familiare di fratture vertebrali</li> <li>- artrite reumatoide e altre connettiviti</li> <li>- pregressa frattura osteoporotica al polso</li> <li>- menopausa prima 45 anni di età</li> <li>- terapia cortisonica cronica</li> </ul> </li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali &gt; 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.</li> </ul> <p><i>teriparatide, ormone paratiroideo</i></p> <p>Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli a traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.</p> <p>La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.</p>
---	---

**Background**

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia.

# TERAPIA ORMONALE E RISCHIO ONCOLOGICO

G. Corrado, G. Dolfin, C. Mapelli, U. Omodei

## TUMORE MAMMARIO

Il tumore mammario è il più frequente dei tumori femminili. Una donna che viva in un Paese occidentale ha, nel corso della propria vita, una probabilità su 9-10 di ammalarsi di questo tumore, e l'80% del rischio si concentra nella fascia di età compresa fra i 50 e gli 80 anni.

In considerazione di tale incidenza, appare evidente la rilevanza di un possibile incremento del rischio connesso all'adozione di una terapia ormonale dopo la menopausa (HRT).

Gran parte delle attuali conoscenze sull'argomento si basa su due lavori fondamentali: la reanalisi pubblicata su Lancet nel 1997 ed i dati dello Women's Health Initiative (WHI) Study.

I dati del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer derivavano dalla reanalisi di 51 studi epidemiologici comprendenti 52.705 casi e 108.411 controlli. Lo studio evidenziava un incremento del 2.3% del rischio relativo per anno di HRT. Tale incremento raggiungeva la significatività statistica per trattamenti superiori ai 5 anni (rischio relativo pari a 1.35 dopo una media di 11 anni), diminuiva progressivamente dopo la cessazione della terapia sino a scomparire entro 5 anni, si concentrava nei soggetti normo o sottopeso e non era influenzato dalla presenza o meno di familiarità per tumore mammario (Livello di evidenza III). L'incremento nel rischio per anno di HRT era simile a quello determinato da una menopausa ritardata e, non essendo presente nei casi di pubertà prematura, depone a favore dell'importanza del numero cumulativo di anni di esposizione ormonale nel corso della vita. Al fine di far meglio comprendere alle pazienti l'entità del rischio, appare opportuno riferirsi al rischio assoluto piuttosto che a quello relativo: l'incidenza cumulativa nella fascia di età compresa fra i 50 ed i 70 anni è di 45 casi per 1.000 nella popolazione non trattata con HRT, 51 in quella trattata per 10 anni (6 casi aggiuntivi di tumore mammario).

Lo Studio WHI era un ampio trial clinico multicentrico in doppio cieco su 16.608 donne particolarmente mirato agli effetti della HRT sull'incidenza di tumore del seno e patologia cardiovascolare. Il rischio relativo per cancro mammario risultava pari a 1.26 dopo una media di 5.2 anni, un dato molto simile a quanto stimato negli studi epidemiologici (Livello di evidenza II).

Va notato che anche questo studio (l'unico prospettico randomizzato sull'argomento) come la quasi totalità degli studi osservazionali, non evidenziava un incremento della mortalità pur in presenza di un incremento di incidenza.

Un discorso a parte merita la distinzione fra EPT (terapia estroprogestinica) e ET (terapia con soli estrogeni, adottata in genere nelle pazienti isterectomizzate) e rischio di tumore mammario. La maggior parte degli studi osservazionali evidenziava un rischio nettamente minore in caso di ET, mentre lo Studio WHI indicava, per le pazienti trattate con soli estrogeni, addirittura una significativa riduzione del rischio rispetto al placebo (RR 0.77).

Anche il tipo di progestinico impiegato sembra importante: gli studi che dimostravano

un incremento di rischio si riferivano in gran parte all'utilizzo di Medrossiprogesterone acetato o di progestinici androgenoderivati (Norethindrone acetato o Levonorgestrel), mentre uno studio francese recentemente pubblicato non evidenziava alcun incremento di rischio quando il progestinico impiegato era costituito da Progesterone micronizzato (RR 0.9).

Si ritiene pertanto attualmente che nelle pazienti isterectomizzate l'utilizzo di una terapia con soli estrogeni possa comportare un incremento di rischio nullo o estremamente contenuto (Livello di evidenza II).

Una anamnesi positiva per carcinoma mammario viene comunemente considerata controindicazione assoluta alla HRT. L'unico studio prospettico randomizzato sull'argomento, condotto da ricercatori europei, è stato recentemente interrotto per un inaccettabile aumento di ricorrenza nei soggetti trattati.

Per quanto riguarda il tibolone non sono ancora disponibili studi epidemiologici prospettici sull'effetto di questa molecola sul rischio di carcinoma mammario.

Il raloxifene è un farmaco approvato nel dicembre 1997 dalla FDA per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Diversi studi, tra i quali lo studio MORE, disegnati per valutare l'efficacia della molecola nell'osteoporosi hanno mostrato una riduzione di sviluppo di tumore mammario rispetto al placebo nelle donne in postmenopausa.

I risultati dello studio STAR (The Study of Tamoxifene and Raloxifene) mostrano che il raloxifene e il tamoxifene sono equivalenti nel ridurre l'incidenza di tumore mammario invasivo in donne ad alto rischio per tale neoplasia. Nello studio, il braccio raloxifene riportava una minore incidenza di eventi tromboembolici e cataratta, mentre determinava un non significativo aumento delle forme non invasive (LCIS e DCIS) di tumore mammario ed un decremento dei casi di tumore uterino.

Inoltre dati recentemente pubblicati derivati dall'analisi dello studio RUTH (in donne ad alto rischio cardiovascolare) mostravano una riduzione di forme di neoplasia mammaria recettore estrogeno positivo nelle donne trattate con il SERMs, a fronte però di un aumentato rischio di stroke e tromboembolismo rispetto al gruppo placebo.

## NEOPLASIE ENDOMETRIALI

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta per incidenza il secondo tumore femminile e si registrano ogni anno nel mondo 150.000 nuovi casi.

La somministrazione di estrogeni non associati a progestinici determina un significativo incremento del rischio; tale regime terapeutico va quindi riservato ai soli soggetti isterectomizzati (Livello di evidenza II).

Il rischio relativo appare incrementarsi progressivamente, decuplicandosi dopo dieci anni. Il rischio non sembra essere minore in caso di somministrazione discontinua, sembra evidente anche per utilizzo di bassi dosaggi estrogenici e persiste, riducendosi progressivamente, per almeno 5 anni dopo la sospensione del trattamento (Livello di evidenza II).

L'associazione di un progestinico a dosi adeguate riduce in modo sostanziale questo rischio (Livello di evidenza II).

La riduzione del rischio di iperplasia e cancro endometriale rappresenta il motivo

fondamentale per il quale un progestinico viene associato alla supplementazione estrogenica (Forza della raccomandazione A).

Nessun regime progestinico tuttavia si è dimostrato in grado di annullare il rischio endometriale ed è anche possibile che il rischio resti in ogni caso superiore a quello della popolazione non trattata, in particolare per trattamenti di durata superiore ai 5 anni. I dati dello Women's Health Initiative, unico studio prospettico di ampio respiro in cui il rischio endometriale sia stato sistematicamente indagato, sembrano rassicuranti e dimostrano, per i regimi combinati continui, un sostanziale effetto protettivo (Livello di evidenza II).

In corso di terapia dovrebbe essere considerata l'opportunità di prelievo biotico endometriale quando si presenti, in modo non occasionale, un sanguinamento uterino anomalo (Forza della raccomandazione B).

L'isteroscopia con biopsia mirata rappresenta oggi la procedura di riferimento (Livello di evidenza V - Forza della raccomandazione B).

La valutazione della rima endometriale mediante ecografia transvaginale (eventualmente completata da sonoisterografia) si va oggi imponendo nella selezione delle pazienti da sottoporre a procedure a più elevata invasività (Livello di evidenza III - Forza della raccomandazione B).

## CARCINOMA DEL COLON - RETTO

Il cancro del colon rappresenta la terza causa di morte per tumore nella donna.

Due metanalisi pubblicate, basate su oltre 35 studi di coorte o caso-controllo, depongono per un evidente effetto protettivo sia della HRT che della ET, con un Rischio Relativo stimato a 0.7-0.8.

Anche lo studio WHI confermava una protezione evidente dal terzo anno di terapia, con un Rischio Relativo pari a 0.63 (Livello di evidenza II). In questo studio tuttavia la riduzione del rischio non si evidenziava nel gruppo trattato con soli estrogeni.

Non esistono dati adeguati per vie di somministrazione diverse da quella orale, né informazioni circa l'utilizzo della HRT nella popolazione a rischio.

## TUMORI OVARICI

Il cancro ovarico rappresenta il 26% delle neoplasie ginecologiche ma è responsabile del 52% della mortalità.

I dati pubblicati su HRT e tumori ovarici sono largamente discordanti, ed è possibile che la terapia con soli estrogeni protratta per un periodo superiore ai 10 anni determini un modesto incremento del rischio.

Lo Studio WHI evidenziava un aumento non significativo dell'incidenza e della mortalità da cancro ovarico.

Le evidenze attuali sono da considerare insufficienti e questo fattore non dovrebbe essere considerato nella pratica clinica.

## ALTRI TUMORI

### **Carcinoma tiroideo**

Gli studi disponibili in letteratura non hanno evidenziato correlazioni tra HRT e carcinoma della tiroide.

### **Meningioma**

Non esistono dati epidemiologici sull'incidenza di meningioma in relazione all'utilizzo di HRT, tuttavia si considera controindicato l'uso di progestinici in donne trattate per questo tumore.

### **Melanoma**

I dati riguardanti l'effetto dei fattori riproduttivi sul rischio di melanoma sono discordanti. Gli studi epidemiologici non hanno evidenziato un incremento di rischio in relazione alla HRT.

### **Carcinoma polmonare**

I dati disponibili in letteratura sono scarsi e, in parte, discordanti. La HRT potrebbe ridurre il rischio di tumore polmonare nelle fumatrici.

# MENOPAUSA, SISTEMA NERVOSO CENTRALE E USO DELLA TERAPIA ORMONALE

C. Chirico, F. Fiorillo, S. Lello, M. Mincigrucci, S. Quaranta, M. Stomati

- Le connessioni tra la fisiopatologia del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la menopausa e gli ormoni steroidi si sono rese progressivamente più evidenti nel corso degli ultimi anni.
- Il ruolo degli estrogeni come possibili agenti protettivi dello stato morfo-funzionale del SNC, o come composti ad attività antidepressiva, ha ottenuto il sostegno di vari studi clinici, suggerendo per tali composti anche un ruolo sinergico con il trattamento antidepressivo farmacologico (come ad es., gli inibitori del re-uptake della serotonina).

## EFFETTI DEGLI ESTROGENI SUI NEURONI

<p><b>Possibile neuroprotezione su:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiammazione</li> <li>• Tossicità da beta-amiloide</li> <li>• Stress ossidativi</li> <li>• Neurotossicità eccitatoria</li> <li>• Apoptosi</li> </ul>	<p><b>Modulazione su neurotrasmettitori</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonina</li> <li>• Acetilcolina</li> <li>• Noradrenalina</li> <li>• Dopamina</li> <li>• Oppioidi endogeni</li> <li>• Acido <math>\gamma</math>amino butirrico (GABA)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulazione di crescita dendritica e plasticità sinaptica</li> <li>• Modulazione su fattori neurotrofici (es., NGF)</li> </ul>	<p><b>Attività che si riflettono indirettamente sui neuroni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetti su cellule gliali</li> <li>• Trasporto ed utilizzo del glucosio</li> <li>• Effetti su sistema immunitario</li> <li>• Riduzione sintesi di beta-amiloide</li> <li>• Espressione della Apolipoproteina E</li> </ul>

- E' noto che le patologie in generale, così come quelle a livello del SNC, tendono a presentarsi con maggior frequenza con l'avanzare dell'età. Così, le patologie degenerative del SNC (come Malattia di Alzheimer o Malattia di Parkinson) tendono ad aumentare col passare del tempo dopo la menopausa. Viceversa la depressione e l'ansia, si presentano con maggior frequenza nei momenti di fluttuazione ormonale, come durante la transizione perimenopausale.

## MENOPAUSA, TOS E DISTURBI DELL'UMORE

- I cambiamenti ormonali sono periodi critici per i disturbi dell'umore in generale nella vita della donna, essendo la perimenopausa caratterizzata da un maggior tasso di sintomi di tipo depressivo in circa il 10% delle donne. Tutto ciò configura un importante problema diagnostico e terapeutico. E' interessante sottolineare come,

quando la depressione si associ alla menopausa, spesso si presenti come ricorrenza in donne che presentano in anamnesi pregressi episodi di tipo depressivo.

- D'altra parte, il sistema neuroendocrino regola in grande parte l'espressione clinica dei sintomi fisici e psichici, ed in menopausa, in seguito ai cambiamenti ormonali e del corpo femminile, può vedere alterati alcuni dei suoi sistemi neurotrasmettitoriali (sistema serotonergico, oppioidergico, catecolaminergico, dopaminergico) con ripercussioni sul tono generale dell'umore.
- Nel determinismo di tale sintomatologia, è importante considerare l'impatto dei fattori individuali ed ambientali, come personalità, contesto ambientale, socio-culturale, relazioni sociali, rapporto di coppia, eventuali eventi stressanti, stato di salute generale.
- Per ciò che riguarda la patogenesi ed i fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi dell'umore in perimenopausa, in seguito alle fluttuazioni ormonali, associate ad una anamnesi positiva di Sindrome premenstruale o di Depressione post-partum, o in caso di una Menopausa chirurgica, il rischio risulta aumentato.
- Il disturbo psichiatrico depressivo è più frequente nel sesso femminile (rapporto donne:uomini = 2:1) dopo la pubertà, essendo la frequenza identica in epoca prepuberale. L'incidenza nella donna, rispetto all'uomo, risulta peraltro ancora maggiore ove si consideri la fascia di età perimenopausale. Inoltre, il disturbo presenta una componente familiare, essendo più frequente da 1.5 a 3 volte tra i familiari di I grado di individui depressi. La maggior prevalenza è presente nella fascia di età compresa tra 25 e 44 anni, riducendosi significativamente dopo i 65 anni sia nei maschi sia nelle femmine.
- Gli estrogeni possono modulare i livelli ed il metabolismo di diversi neuromediatori e neurotrasmettitori, con possibili azioni benefiche sul tono dell'umore, come serotonina, noradrenalina, oppioidi endogeni, dopamina.
- Una metanalisi di 111 studi (Pearce, 1995) non evidenziava una correlazione positiva tra TOS e sintomi psicologici, ma pochi studi avevano considerato anche stress, sintomi vasomotori ed effetto placebo.
- Un'altra metanalisi (Zweifel, 1997) riportava come la terapia sostitutiva con soli estrogeni avesse un effetto di riduzione dell'umore depresso, mentre la aggiunta del progestinico poteva attenuare l'effetto positivo dell'estrogeno.
- Gli estrogeni si sono dimostrati efficaci nelle seguenti condizioni:
  - Risposta ormonale allo stress (riduzione di ACTH, Cortisolo, Noradrenalina)
  - Depressione post-partum
  - Depressione maggiore unipolare
  - Depressione in peri- e postmenopausa, anche in trattamento short-term
  - Sinergia con antidepressivi
- L'effetto degli estrogeni sulla depressione in donne in menopausa è stato messo da

alcuni Autori in relazione alla loro capacità di ridurre altri problemi connessi con lo stato menopausale, come le vampate o i disturbi del sonno (Domino Hypothesis), mentre altri studi hanno dimostrato come tale effetto antidepressivo fosse in realtà indipendente dai noti effetti sui sintomi vasomotori.

- Anche il Tibolone, composto della classe S.T.E.A.R. (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) che, una volta assunto per via orale, si trasforma in tre metaboliti con attività debolmente estrogenica, progestinica ed androgenica, appare migliorare significativamente il tono dell'umore in postmenopausa rispetto al placebo.
- Quindi, da quanto detto in precedenza, gli elementi da considerare per il trattamento di una donna con disturbi dell'umore sono:
  - Momento riproduttivo: premenopausa, perimenopausa, postmenopausa
  - Età
  - Anamnesi: pregressi episodi di depressione nella fase della vita precedente
  - Sintomi vasomotori si/no
  - Qualità del sonno
  - Livelli ormonali (FSH, estradiolo)
- Appare importante identificare il momento riproduttivo della donna ed approfondire l'anamnesi per eventuali episodi pregressi di disturbi dell'umore, soprattutto se correlati con momenti riproduttivi (SPM, Depressione Post-partum). Inoltre, è fondamentale valutare lo stato psico-fisico globale.
- Per ciò che riguarda il periodo riproduttivo, l'uso di estrogeni in peri- e postmenopausa può migliorare sintomi fisici e psichici: ovviamente, nel caso in cui sia presente depressione maggiore va utilizzato un trattamento antidepressivo e/o una psicoterapia, d'accordo con lo Specialista Neurologo o Psichiatra.
- Per quanto riguarda i disturbi dell'umore in menopausa, nella pratica clinica, si possono presentare all'osservazione del Ginecologo principalmente tre tipologie di scenari clinici che, schematicamente, possiamo riportare come :

#### **Scenario 1**

- Disturbo dell'umore di grado lieve-moderato
- Climaterio
- No storia di disturbi psichiatrici in passato
- Sintomi vasomotori preponderanti
- Considerare TOS
- Se no risposta clinica in 1-2 mesi, rivalutare condizione psichiatrica
- Considerare terapia antidepressiva standard (SSRIs) e/o psicoterapia + eventuale TOS

#### **Scenario 2**

- Depressione maggiore
- Climaterio
- No storia di disturbi psichiatrici in passato
- Terapia standard con antidepressivi e/o psicoterapia

- Considerare TOS per sintomi vasomotori e/o effetto sinergico con antidepressivi

### Scenario 3

- Depressione maggiore

- Climaterio

- Storia di episodi ricorrenti di depressione maggiore

- Terapia standard per depressione con antidepressivi e/o psicoterapia

- Considerare le risposte precedenti ai diversi antidepressivi per scegliere il miglior trattamento

- Considerare TOS per sintomi vasomotori e/o effetto sinergico con antidepressivi

- L'ansia, spesso associata alla depressione, similmente a questa può presentare una maggiore incidenza in periodo perimenopausale. La TOS ed il Tibolone appaiono in grado di migliorare dal punto di vista clinico questo problema.
- Nell'ambito della TOS, i progestinici possono esercitare effetti differenti, a seconda della molecola considerata, su ansia e depressione, in relazione ai loro effetti esercitati a livello centrale su neurotrasmettitori e neurosteroidi.

## MENOPAUSA, TOS, EFFETTI COGNITIVI E DEMENZA

- Per ciò che riguarda gli effetti cognitivi degli estrogeni, globalmente, tali ormoni tendono a mantenere e/o aumentare l'abilità in cui le donne già tendono ad essere superiori rispetto all'uomo (es. abilità verbali), anche se, ovviamente, gli effetti del trattamento possono variare da soggetto a soggetto.
- In ogni caso, donne anziane che hanno usato la TOS dopo la menopausa presentano uno score migliore rispetto ai controlli (no TOS) nei test per memoria verbale, capacità di dare un nome alle cose, ragionamento astratto.
- E' stata riportata una migliore performance in donne in trattamento con TOS rispetto alle non utilizzatrici per diversi aspetti psicometrici: complex problem solving e velocità psicomotoria.
- Per ciò che riguarda la Demenza, la definizione di tale patologia può essere la seguente:
  - Perdita o declino di capacità intellettuali /sviluppo di deficit cognitivi (memoria, afasia, aprassia, agnosia e discalculia)
  - Gravità dei sintomi sufficiente ad alterare in senso negativo la funzione sociale e/o lavorativa
  - Declino cognitivo rispetto ad un livello precedente
  - Assenza di delirio.
- Ci sono diversi tipi di demenza; il più importante e noto è la demenza di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD), rappresentando dal 50 al 60% dei casi. La demenza su base vascolare rappresenta dal 5 al 10% dei casi. La prevalenza del Tipo Misto (dal 15 al 40% dei casi, con caratteristiche sia della AD sia della demenza vascolare) dipende

dalla specificità dei mezzi diagnostici (per es., Tomografia Computerizzata, Risonanza Magnetica o autopsia).

- La definizione di alterazione cognitiva lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), non è riportata attualmente sul DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition); comunque, può essere definita come una performance al di sotto del normale in uno o più domini cognitivi, con alcuni segni di alterazione funzionale, ma non con alterazione di attività di base del vivere quotidiano.
- Per ciò che riguarda l'ipotesi patogenetica a livello neurotrasmettitoriale, si suppone esserci una carenza del sistema colinergico (considerato il ruolo assegnato alla acetilcolina nelle funzioni mensiche e cognitive) alla base dello sviluppo della demenza di Alzheimer.
- Solo alcuni tra gli studi randomizzati e controllati con placebo sull'uso della terapia con soli estrogeni o con l'aggiunta del progestinico (TOS) ed il rischio di AD riportano una riduzione del rischio relativo di tale malattia. In realtà, la pubblicazione del Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), studio randomizzato e controllato con placebo, iniziato su donne di età oltre i 65 anni e con un follow-up medio di 4 anni, ha riportato un rischio aumentato di demenza con l'uso di TOS (estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato), con un rischio relativo di 2.05 (I.C. 95%, 1.21-3.48). Il rischio relativo per il MCI non era significativo: 1.07 (I.C. 95%, 0.74-1.55). La conclusione è che la TOS non è raccomandata in donne di 65 anni o più per prevenire la demenza o il declino cognitivo.
- Varie metanalisi di studi caso-controllo su uso di TOS in menopausa e rischio di AD riportano una riduzione del rischio globale stimato (RGS) piuttosto importante e significativo (Yaffe, 1998, RGS 0.71, I.C. 95%, 0.52-0.98; Hogervost, 2000, RGS 0.56, I.C. 95%, 0.46-0.68; LeBlanc, 2001, RGS 0.66, I.C. 95%, 0.53-0.82).
- Tra i trials più recenti, lo Studio MIRAGE (Multi-Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology) ha esaminato il rapporto tra TOS utilizzata per più di 6 mesi e rischio di AD in un gruppo di donne in postmenopausa (n=971; 426 pazienti e 545 parenti sane); è stata riportata una significativa interazione tra età ed uso di TOS sul rischio di AD (p=0.03); infatti, l'effetto protettivo era significativo soltanto nel gruppo che aveva iniziato il trattamento in età più giovane (fascia da 50 a 63 anni; odd ratio=0.35; IC 95%, 0.19-0.66). La conclusione era che la TOS in donne più giovani o nei primi anni di postmenopausa può effettivamente essere protettiva sul rischio di AD.
- Un altro recente studio suggerisce come una TOS, anche di relativamente breve durata (2-3 anni), ma somministrata nelle prime fasi della menopausa, possa fornire una protezione a lungo termine nei riguardi di alterazioni cognitive in postmenopausa.

## MENOPAUSA, TOS E MALATTIA DI PARKINSON

- Il morbo di Parkinson è una patologia cronico-degenerativa che insorge in seguito

alla degenerazione dei nuclei della base dell'encefalo con un'alterazione dei nuclei pigmentati del tronco encefalico come substantia nigra, locus coeruleus ed alterazione della via nigro-striatale. Il principale neurotrasmettitore coinvolto in questo sistema è la dopamina. Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson la concentrazione di dopamina si riduce drasticamente. Tale modificazione determina una riduzione del tono inibitorio che il sistema dopaminergico esercita sui neuroni nigro-striatali. Ne consegue una anormale attivazione delle cellule dello striato e del globus pallido e pertanto un'alterazione del fisiologico controllo del sistema motorio extrapiramidale.

- Le manifestazioni cliniche principali sono un progressivo rallentamento dei movimenti volontari, con presenza di tremore e rigidità muscolare. Per quanto sempre più si sappia sui meccanismi, ancora sfuggono le cause.
- Il coinvolgimento degli steroidi gonadici nel controllo del sistema dopaminergico è un dato acquisito e confermato da numerosi studi della letteratura.
- Ad oggi, sono disponibili in letteratura un numero esiguo di studi che evidenziano una relazione tra riduzione postmenopausale degli steroidi gonadici ed aggravamento dei sintomi in donne già affette da morbo di Parkinson, oppure un aumento di incidenza di tale patologia. Inoltre, è stata evidenziata una maggiore incidenza di patologie cronico-degenerative, tra cui il morbo di Parkinson, nelle pazienti in postmenopausa che non hanno fatto uso di estro-progestinici.
- La terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica ripristina il tono dopaminergico, ma un solo studio clinico evidenzia un miglioramento dei sintomi in pazienti già affette da morbo di Parkinson. Gli estrogeni potrebbero esercitare un ruolo nella insorgenza o nella prognosi di tale patologia, riducendone l'incidenza, o migliorando alcuni sintomi, ma allo stato attuale sono necessari ulteriori studi al fine di verificare questa ipotesi.
- Appare presente una associazione tra eventi che comportano una riduzione dei livelli estrogenici nella vita della donna (riduzione della durata della vita fertile, menopausa precoce) ed il rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson.
- Ad oggi, comunque, il trattamento con estrogeni e/o progestinici non è indicato nel trattamento delle pazienti affette da morbo di Parkinson, né per prevenire l'insorgenza di tale patologia.

# MENOPAUSA, APPARATO UROGENITALE E USO DI TOS

N. A. Giulini, C. Guarino, R. Guarino, A. Lupo, V. Trojano, G. Vegna

Oggi si è concordi nel ritenere che circa il 50% delle donne in menopausa lamenta dei sintomi urogenitali e che il 33% di esse soffre di una forma di incontinenza urinaria che, nella metà dei casi, è messa in relazione con la menopausa. Inoltre dati epidemiologici italiani relativi a tutta la penisola mostrano come il 35% delle donne in menopausa sono affette da disturbi di vario grado della statica pelvica che soprattutto se associata a disturbi urinari condizionano notevolmente la qualità di vita di questi soggetti.

## SINTOMI PIÙ FREQUENTI

<p><b>Atrofia urogenitale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secchezza e/o irritazione vulvo-vaginale (27-40%)</li> <li>• Prurito o bruciore (9-23%)</li> <li>• Dispareunia (25%)</li> </ul>	<p><b>Atrofia vie urinarie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urgenza minzionale e/o pollachiuria (43-63%)</li> <li>• Incontinenza urinaria (25-30%)</li> <li>• Alterazioni della statica pelvica (35%)</li> </ul>
--	--

## PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

<p><b>Disturbi vulvo-vaginali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bassi livelli estrogeni</li> <li>• Infezioni vaginali pregresse</li> <li>• Farmaci es. Antibiotici</li> <li>• Allergie chimiche (saponi, lavaggi frequenti)</li> <li>• Pessari o IUD</li> <li>• Patologia vulvare spesso con prurito vulvare</li> <li>• Diabete</li> <li>• Malattie infiammatorie intestinali (Chron)</li> </ul>	<p><b>Incontinenza urinaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età</li> <li>• Gravidanza</li> <li>• Parto</li> <li>• Menopausa</li> <li>• Obesità</li> <li>• Isterectomia</li> <li>• Attività fisica</li> <li>• Fumo</li> <li>• Diabete</li> <li>• Alterazione statica pelvica e presenza di disturbi urinari</li> </ul>	<p><b>Disfunzioni pavimento pelvico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Razza</li> <li>• Lesioni perineali per traumi ostetrici</li> <li>• Ipoestrogenismo menopausale</li> <li>• Qualità connettivi</li> <li>• Obesità</li> <li>• Stipsi</li> <li>• Malattie polmonari croniche</li> </ul>
---	--	--

## DIAGNOSTICA CLINICO-STRUMENTALE

Un moderno approccio alle problematiche uroginecologiche prevede il coinvolgimento di più figure professionali specialistiche (Ginecologi, Urologi, Specialisti Colorettali, Riabilitatori) ed un percorso diagnostico clinico-strumentale che si articola su due livelli di operatività: **un primo livello** di appannaggio di ogni ginecologo, **ed un**

**secondo livello**, di pertinenza specialistica uroginecologica, per gli approfondimenti diagnostico-terapeutici necessari.

I disturbi uroginecologici riconoscono o una etiologia prevalentemente funzionale o una etiologia prevalentemente organica, ma, spesso, una etiologia mista.

La sintomatologia caratteristica dei disturbi a prevalente impronta funzionale è rappresentata da stranguria, pollachiuria (infezioni del basso tratto urinario, cistopatia disendocrina, presenza di corpi estranei in vescica) o da sintomi legati all'Incontinenza Urinaria nelle sue varie forme (IUS - URGE - Mista - da Rigurgito), eventualmente associata ad alterazioni anatomiche della statica pelvica.

La sintomatologia caratteristica dei disturbi a prevalente etiologia organica è quella tipica della dislocazione degli organi pelvici verso il basso, tanto più espressa quanto maggiore è il grado del prolasso urogenitale.

L'entità del difetto anatomico viene valutata con la classificazione proposta dall'ICS (POP-Q) che, per la sua relativa complessità, non è molto utilizzata routinariamente; nella pratica clinica si fa, piuttosto, riferimento alla classificazione sec. Baden e Walker, di semplice applicabilità.

Nella maggior parte dei casi, ai sintomi tipici del prolasso utero-vaginale (senso di peso al basso ventre, sensazione di "procidenza" attraverso la vagina) si accompagna il corteo sintomatologico proprio della disfunzione del pavimento pelvico (disturbi della funzione vescicale e/o rettale) di cui l'incontinenza urinaria costituisce il sintomo principale.

## **Percorso Clinico-Strumentale - Primo Livello - comprende quattro fasi:**

- I. Anamnesi e valutazione dei sintomi
- II. Esame Obiettivo
- III. Richiesta di esami e/o di procedure diagnostiche di 1° livello
- IV. Rivalutazione del caso ed eventuale trattamento

### *I. Anamnesi e Valutazione dei sintomi*

La raccolta anamnestica deve tener conto della valutazione della gravità dei sintomi e dell'impatto che essi hanno sulla qualità di vita della paziente. A tal fine è opportuno porre alla paziente le seguenti domande:

- Da quanto tempo soffre di incontinenza urinaria?
- Quante volte deve urinare nell'arco della giornata?
- Quante volte si alza di notte per urinare?
- Si preoccupa di arrivare in tempo al bagno?
- Le capita mai di avere urgenza di urinare e di perdere l'urina prima di arrivare in bagno?
- Le capita mai di perdere urina con la tosse, lo starnuto, la risata, saltando o camminando?

E' necessario inoltre valutare:

- **Presenza di Patologia Cervico-vaginale**  
Vaginosi Batterica - Vulvovaginiti specifiche - Cervico-vaginiti - vaginiti atrofiche
- **Infezioni del tratto urinario (UTI)**

- Presenza di pregressi interventi chirurgici e di eventuali terapie farmacologiche
- Presenza di sintomi di frequenza-urgenza e/o incontinenza da Urgenza
- Presenza di Patologie Sistemiche Concomitanti quali: Patologie polmonari croniche – Diabete – Insufficienza vascolare – Disturbi neurologici – Stato mentale della paziente.

## II. L'Esame Obiettivo prevede:

- La verifica di possibili vaginiti, dello stato del trofismo vaginale e l'eventuale presenza di I.U.
- La valutazione dell'eventuale concomitanza di alterazioni anatomiche degli organi genitali e delle disfunzioni del pavimento pelvico (PC Test)
- La valutazione dell'integrità del supporto uretrale (Q Tip Test)
- L'obiettivazione della presenza di I.U. (Stress Test)
- La valutazione del residuo post-minzionale

## III. Richiesta di Esami e di eventuali Procedure Diagnostiche

- **Esame di urina** per escludere infezioni, malattie metaboliche e malattie renali.
- **Urinocultura con eventuale Antibiogramma**, per una diagnosi etiologica ed una terapia mirata.
- **Diario minzionale**, importante per l'inquadramento diagnostico e per la gestione conservativa della I.U. Dati da includere nel diario minzionale sono: tipo e quantità di liquidi assunti giornalmente, quantità di urina emessa e frequenza nelle 24 ore, circostanza in cui avviene la perdita di urina (urgenza di arrivare al bagno, perdita sotto sforzo), numero di episodi giornalieri di incontinenza, entità delle perdite urinarie, numero di protezioni utilizzate.

## IV. Rivalutazione del Caso ed Eventuale Trattamento

- In presenza di UTI e/o di patologia cervico-vaginale:  
*Terapia specifica mirata*
- In presenza di Cistopatia disendocrina:  
*Terapia estrogenica + applicazione topica di lattobacilli + eventuale Terapia specifica mirata*
- In presenza di Vescica Iperattiva:  
*Terapia Antimuscarinica di prima scelta*
  - se efficacia terapeutica entro quattro settimane, *conferma indiretta della correttezza diagnostica, continuare la terapia;*
  - se fallimento terapeutico, *approfondimento diagnostico ed adeguamento terapeutico.*

## Percorso Clinico-Strumentale - Secondo Livello - prevede:

- **l'urodinamica**: consente di accertare la presenza di un flusso normale, ostruito o di un iperflusso (**Flussimetria**), di ottenere informazioni sulla presenza o meno di instabilità detrusoriale (**Cistomanometria**), di diagnosticare la presenza di un ostacolo minzionale o di una ipocinesia detrusoriale (**Studio pressione/flusso**), di valutare la competenza dello sfintere uretrale (**Profilo Pressorio Uretrale Dinamico – Valsala**)

Leak Point Pressure);

- l'**uretrocistografia**: consente di apprezzare eventuali anomalie anatomiche come il reflusso uretro-vescicale o la presenza di fistole;
- la **cistoscopia**: consente la visione diretta di anomalie anatomiche come i diverticoli o la beanza del meato uretrale interno, ed ancora la presenza di eventuali corpi estranei o di neoplasie. L'**ecografia**: indaga la morfologia e l'anatomia funzionale del distretto vescico-uretrale e permette la valutazione del residuo urinario post-minzionale;
- la **risonanza nucleare magnetica** : evidenzia con particolare accuratezza la presenza di difetti intrinseci dell'uretra ed i difetti del supporto pelvico fasciale;
- la **perineomanometria**: fornisce informazioni sulla possibile alterazione dei muscoli del pavimento pelvico;
- la **rettosigmoidoscopia**: permette di evidenziare la presenza di eventuali patologie rettosigmoidee quali lesioni flogistiche, malformative, ulcere, neoplasie ed ancora il rettocele;
- la **defecografia**: studia i disturbi funzionali pelvi-perineali; è indicata per l'elevata frequenza di associazione fra anomalie ano-rettali (dissinergia ano-rettale) ed anomalie genito-urinarie.

#### V. Adeguamento Terapeutico

Una volta posta la diagnosi le opportunità terapeutiche di cui disponiamo sono **di tipo Farmacologico, di tipo Riabilitativo** (Kinesiterapia - Elettrostimolazione - Biofeedback), **di tipo Chirurgico**.

- Il trattamento Farmacologico prevede: **la terapia antibiotica mirata**, per le forme batteriche, **la supplementazione ormonale**, nei casi di distrofia urogenitale direttamente connessi all'atrofia urovaginale postmenopausale, ma anche nel trattamento delle infezioni urinarie ricorrenti, **la terapia antimuscarinica**, nei casi di iperattività detrusoriale, **la terapia con duloxetina**, in casi selezionati di IUS.
- Il trattamento Riabilitativo trova indicazione: **nelle forme lievi di IUS del postpartum** (dopo 6-8 settimane), **nell'IUS tipo I e tipo II**, in preparazione al successivo tempo chirurgico o nel post-intervento, **nei casi di vescica iperattiva** associata o meno ad URGE, **dopo o contemporaneamente al trattamento farmacologico**.
- **Trattamento Chirurgico**: data la frequente associazione del difetto funzionale (Incontinenza) con il difetto anatomico (Prolasso) vi è spesso la necessità di dover affrontare - durante lo stesso atto chirurgico - le problematiche proprie dei due tipi di difetti.

#### TERAPIA CHIRURGIA PER IL TRATTAMENTO DELL'I.U.

La Chirurgia classica per il trattamento della IUS tipo I e II può essere affrontata per:

**Via vaginale**: sec. Kelly, sec. Nichols, sec. Lahodny

**Via Laparotomia**: sec. Burch

**Via Laparoscopica**: sec. Burch.

Oggi **La Teoria Integrata**, introdotta da Ulmsten e Petros (1996), ha rivoluzionato la terapia chirurgica dell'incontinenza urinaria con la messa a punto di interventi microinvasivi effettuabili in anestesia locale in regime di day-surgery (TVT - SPARC -

IVS - TOT).

L'I.U. di tipo III, può essere trattata con interventi sul collo vescicale o con infiltrazione sottomucosa dell'uretra. In casi selezionati può essere applicato uno sfintere artificiale.

## TERAPIA CHIRURGICA DEI DIFETTI DEL PAVIMENTO PELVICO:

- **Difetti del segmento anteriore (Uretrocistocele):**  
**Chirurgia tradizionale:** Kelly - Richardson - Nichols - Lahodny  
**Chirurgia Protetica:** Applicazione di Mesh sintetiche Tension-Free
- **Difetti del segmento posteriore (Colpocele Posteriore):**  
**Chirurgia Tradizionale:** Ricostruzione delle fasce sec. Richardson  
**Chirurgia Protetica:** Applicazione di Mesh sintetiche Tension-Free
- **Difetti Centrali (Isterocele di III-IV grado/ Prolasso della Cupola Vaginale):**  
**Chirurgia Tradizionale:** per via vaginale (Intervento di Mc Call, Colposospensione al leg. Sacrospinoso mono o bilaterale - Levator miroraphy) per via Laparotomica o per via laparoscopica: (Colposacropessia)  
**Chirurgia Protetica:** Applicazione di Mesh sintetiche Tension-Free.

## POSSIBILITÀ DI SUPPORTO TERAPEUTICO ORMONALE E VALUTAZIONE DELLA SUA EFFICACIA

Il presupposto biologico della terapia ormonale dei disturbi urogenitali correlati alla menopausa è rappresentato dagli effetti che gli ormoni sessuali fisiologicamente hanno sul tratto urogenitale e che si esplicano principalmente attraverso l'aumento del trofismo degli epiteli vaginali, uretrali e vescicali, l'aumento della pressione di chiusura uretrale, l'aumento della soglia di sensibilità vescicale e il miglioramento del controllo neuronale della minzione.

L'efficacia terapeutica degli estrogeni è universalmente riconosciuta nel trattamento dell'atrofia urogenitale e dei sintomi ad essa correlati, mentre è ancora incerta nel trattamento di quei disturbi urogenitali ad eziologia multifattoriale, quali l'incontinenza urinaria e le infezioni urinarie ricorrenti.

### **Trattamento ormonale nelle donne con intensa sintomatologia urogenitale:**

- In quelle che assumono HRT per via orale l'associazione con estrogeni vaginali, soprattutto nei primi mesi di trattamento, potrebbe essere un'opzione terapeutica valida per accelerare e migliorare gli effetti locali della terapia.
- Nelle donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva l'associazione con il progestinico, per i suoi effetti antiestrogenici, potrebbe ridurre l'effetto benefico degli estrogeni a livello vaginale.
- L'efficacia e la sicurezza della terapia estrogenica per via vaginale è ormai dimostrata da numerosi studi clinici.
- La somministrazione vaginale di estrogeni rappresenta pertanto, per il suo rapido effetto terapeutico e per la mancanza di evidenze su possibili effetti collaterali sistemici, la terapia di prima scelta per il trattamento dei disturbi da atrofia genitourinaria in postmenopausa (grado di raccomandazione IA) ( SOGC 2005, RCOG 2005, EMAS 2005, BMS 2004).

- A parità di efficacia pressoché sovrapponibile dei diversi preparati estrogenici disponibili tuttavia sembra che si abbia una minore incidenza di iperstimolazione endometriale e di effetti collaterali estrogenici sistemici (bleeding, mastalgia, dolore perineale) con l'uso di estradiolo per via vaginale rispetto agli ECE.

#### **Trattamento ormonale nelle donne con incontinenza urinaria:**

- L'efficacia estrogenica rimane tuttora dubbia con risultati diversi in base al tipo di incontinenza.
- Gli estrogeni possono avere un effetto benefico sull'incontinenza urinaria, in particolare sulla urge incontinence, anche se l'associazione con i progestinici può annullare tale effetto. Nella stress-incontinence l'ipoestrogenismo sembra essere, infatti, un fattore secondario, che contribuisce al peggioramento della sindrome attraverso la riduzione della funzione di "guarnizione" espletata normalmente dalla mucosa uretrale ("urethral softness factor") e attraverso l'indebolimento delle strutture muscolo-aponeurotiche coinvolte nel meccanismo di continenza.
- Ancora più importante sembra essere il ruolo degli estrogeni nelle forme di urge incontinence, in rapporto al loro effetto sulla sensibilità recettoriale vescicale e, a conferma di ciò, sono significativi i dati epidemiologici, che mostrano un aumento notevole di incidenza di tale forma in menopausa, direttamente correlato agli anni di deficienza estrogenica.
- L'importanza dell'ipoestrogenismo nella patogenesi delle infezioni urinarie ricorrenti non è ancora ben definita, poiché, specie in età avanzata, spesso coesistono molteplici fattori di rischio. Infatti, l'alterazione dell'ecosistema vaginale, indotta dall'ipoestrogenismo (↑ ph, atrofia della mucosa, ↓ lattobacilli con ↓ rapporto lattobacilli/coliformi e quindi colonizzazione periuretrale di batteri patogeni e loro risalita nel lume vescicale) è un fattore favorente importante, ma ad esso bisogna aggiungere le turbe dello svuotamento vescicale, con conseguente formazione di residuo postmizionale (da calcolosi, distorsioni del lume uretrale per dislocazioni da descensus genitale, neoformazioni, patologie neurologiche), la maggiore prevalenza di patologie del supporto pelvico, di anomalie proctologiche, di stipsi, l'indebolimento del sistema immunitario (per patologie degenerative o farmaci) e, non ultimo, uno stile di vita non corretto (scarsa idratazione con limitazione dell'effetto minzionale di wash out batterico, scarsa igiene, sedentarietà).

In conclusione, la terapia estrogenica per via vaginale è da raccomandare come terapia di prima scelta nella gestione dei disturbi urogenitali, direttamente connessi all'atrofia urogenitale postmenopausale, ma anche nel trattamento delle infezioni urinarie ricorrenti.

Resta da definire il ruolo della terapia estrogenica nel management della incontinenza urinaria, dove tale terapia potrebbe essere di supporto al miglioramento della sintomatologia clinica.

# DISFUNZIONI SESSUALI FEMMINILI IN PERI- POSTMENOPAUSA

S. Baldi, V. Dubini, A. Graziottin, P. Forleo

La prevalenza delle disfunzioni sessuali femminili (FSD, Female Sexual Dysfunction) aumenta dopo la menopausa. Il disturbo più frequentemente lamentato è la perdita del desiderio sessuale. Studi osservazionali dimostrano come la caduta del desiderio nella donna aumenti con l'età. Tuttavia, il "distress" ossia la sofferenza causata da questo disturbo, è inversamente correlata all'età, e quindi massima nelle giovani. Si parla di "disturbo del desiderio sessuale ipoattivo", clinicamente rilevante, quando la perdita di desiderio sia percepita come stressante.

Per le FSD, la nosografia di riferimento è oggi la Consensus Conference interdisciplinare: "The Consensus Panel on Definition and Classification of Female Sexual Dysfunction" tenutasi nel 2003, che ha aggiornato le definizioni messe a punto durante la prima Consensus tenutasi a Boston, nell'ottobre del 1998.

## MENOPAUSA E DISTURBI SESSUALI FEMMINILI

La menopausa può agire sulla funzione sessuale con molteplici modalità: biologiche, psichiche e relazionali.

**Disturbi del desiderio sessuale:** prevalenza: 38 - 65% nelle donne in postmenopausa.

- La carenza di estrogeni riduce i caratteri sessuali secondari e con essi la percezione biologica di femminilità.
- Anche se la diagnosi di androgeno insufficienza può apparire troppo semplicistica di fronte alla complessità della sessualità femminile e dei suoi disordini per poter essere espressa da un singolo marcatore biologico, la carenza di androgeni, specie nelle menopausa chirurgiche, può essere causa della **Sindrome da Insufficienza androgenica**. Questa sindrome, definita da bassi livelli di testosterone, presenta una sintomatologia caratterizzata da: perdita di desiderio sessuale e di energia vitale, scarsa assertività, perdita di peli pubici, riduzione della massa muscolare. Non è noto il livello di androgeni che definisce una deficienza e inoltre non tutte le donne con bassi livelli di testosterone libero hanno sintomi.
- Gli ormoni sessuali sono fattori **necessari per il mantenimento di una soddisfacente libido**, ma **non sufficienti** da soli né a orientare la direzione del desiderio su uno specifico partner, né a vivere una sessualità soddisfacente.

**Disturbi dell'eccitazione:** prevalenza: 30-40% delle donne sessualmente attive in postmenopausa.

Nella donna, come nell'uomo, i **deficit di eccitazione** possono dipendere da **cause ormonali, vascolari** (fumo, aterosclerosi, alti livelli di colesterolo), **nervose, muscolari, iatrogene**.

La carenza di ormoni sessuali postmenopausale può alterare la risposta sessuale,

CONDIZIONI CHE ACCELERANO IL DECLINO  
DELLA PRODUZIONE DI ANDROGENI NEL SESSO FEMMINILE

- **Ovariectomia bilaterale.** La rimozione chirurgica di entrambe le ovaie comporta la riduzione del 50-60% dei livelli di testosterone.
- **Insufficienza pituitaria o surrenalica.** Una carenza di androgeni è descritta con la sindrome di Sheehan e con il M. di Addison, inoltre alla riduzione della libido si possono avere sintomi come stanchezza muscolare, perdita di peli pubici e ascellari, osteoporosi e disordini autoimmuni.
- **Terapia corticosteroidea e estrogeni.** Il livello di androgeni diminuisce con la soppressione dell'ormone corticotropico e lutenizzante provocata dalla terapia con cortisonici e estrogeni.
- **Malattie croniche.** La carenza di androgeni si ha anche nell'anoressia nervosa, cancro avanzato e nelle ustioni.

riducendo l'eccitazione:

- A livello **centrale** (central arousal) la carenza estrogenica ed androgenica può:
  - \* ridurre l'attività dei centri che attivano la risposta sessuale;
  - \* creare o precipitare disturbi dell'affettività, quali ansia e depressione, e/o disturbi del sonno.
- A livello **periferico non-genitale** (non-genital peripheral arousal), espresso soprattutto negli organi di senso. L'ipoestrogenismo può determinare alterazioni degli organi di senso che modulano la sensualità e la recettività femminile nell'intimità del rapporto di coppia.
- A livello **genitale** (genital arousal), in cui la carenza estrogenica e androgenica risulta avere un effetto determinante, causando secchezza vaginale e ipocongestione dei corpi cavernosi clitoridei e bulbo-vestibolari.
  - \* Gli **estrogeni** sono considerati **fattori permissivi per il Peptide Intestinale Vasoattivo** (VIP, Vasoactive Intestinal Peptide), neurotrasmettitore importante nel "tradurre" il desiderio in eccitazione genitale, soprattutto a livello vaginale.
  - \* Gli **androgeni** sono invece **fattori permissivi per l'ossido nitrico (NO)** soprattutto a livello dei corpi cavernosi del clitoride e bulbo vestibolari.

**Disturbi dell'orgasmo:** prevalenza: 25-30%.

I disturbi dell'orgasmo in postmenopausa riconoscono un'etiologia multifattoriale: **biologica (anatomica e biochimico-disfunzionale) e psicosessuale (motivazionale, affettiva, relazionale).**

Questi possono essere causa di inibizione dell'orgasmo sia direttamente per azione sulla sensibilità e componente contrattile, sia indirettamente attraverso condizioni che causino minor congestione genitale e/o dispareunia.

**Disturbi caratterizzati da dolore sessuale:** prevalenza dispareunia (12-33%); vaginismo (0.5-1%); dolore sessuale non coitale (% non riportata in letteratura essendo questa voce di nuova introduzione).

La **dispareunia** in peri- e postmenopausa può essere causata da numerosi fattori,

biologici e psicosessuali. Le cause **biologiche** di dispareunia sono superficiali, mediovaginali e profonde.

Le cause **psicosessuali di dispareunia**: sono da ricondurre a disfunzioni in altri aspetti della risposta sessuale, e/o a problemi psicoemotivi personali e/o relazionali, comparsi o peggiorati in concomitanza con la menopausa nonché alle **implicazioni emotive-affettive della persistenza del dolore**.

Il **vaginismo**, in perimenopausa, può presentarsi come seguito di un problema presente fin dall'inizio della vita sessuale o secondario a dispareunia e/o a fobia sessuale.

Il **dolore sessuale non coitale** può comparire **spontaneamente; durante i preliminari**, specie in associazione a distrofie vulvari e/o vestiboliti vulvari; **persistere dopo il rapporto sessuale**, se associato a clitoralgia, specie su base neurogena.

## VALUTAZIONE CLINICA DI FSD

E' necessaria la raccolta dettagliata della storia medica, psicologica e sociale inclusa la storia familiare. Queste informazioni anamnestiche da una parte possono condizionare la diagnosi clinica di FSD e dall'altra possono indirizzare nell'approccio preventivo ed eventuale terapeutico.

### Anamnesi

- La raccolta della storia sessuale deve focalizzarsi sulle condizioni o circostanze che possono influire su tale funzione. L'atteggiamento deve essere confidenziale, non giudicante e sensibile nei confronti delle specifiche condizioni della donna e nel rispetto delle diverse abitudini sessuali.
- Le donne vanno incoraggiate a discutere delle loro problematiche sessuali con i loro curanti.
- I medici possono avvalersi dell'utilizzo di questionari validati, per ottenere ulteriori dettagliate informazioni. **Tuttavia il questionario non può sostituire il colloquio clinico.**

**Per ogni disturbo, è necessario specificare:**

- a) se sia presente fin dall'inizio della vita sessuale o acquisito;
- b) se sia generalizzato o situazionale;
- c) quale sia il livello di stress emotivo associato al disturbo: assente, lieve, medio, grave;
- d) quale sia la causa: biologica, psicogena, mista **predisponente, precipitante e di mantenimento delle disfunzioni sessuali.**

**Particolare attenzione alle cause di ordine biologico** (onde evitare di attribuire un FSD semplicemente a fattori psichici):

- **nella riduzione del desiderio sessuale**
- endocrine come ipotestosteronemia (AIS), ipoestrogenismo (per menopausa, specie chirurgica), iperprolattinemia, ipotiroidismo;
- neurobiologiche, come la depressione, di cui a torto si legge solo la componente psichica;

- malattie croniche o invalidanti che possono condizionare direttamente o indirettamente la funzione sessuale (esempio m. autoimmuni, m. neurodegenerative, patologia maligna);
- disturbi del sonno: i conseguenti affaticamento e irritabilità possono ridurre il desiderio sessuale;
- psicosessuali e relazionali anche relativi allo stato di salute generale e sessuale del partner, soprattutto sul fronte dei deficit erettili.

### Nei disturbi di eccitazione

- ormonali: ipoestrogenismo, sistemico e locale;  
ipoandrogenismo, sistemico e locale;  
ipotiroidismo;  
iperprolattinemia;
- vascolari (fumo, aterosclerosi, diabete ecc.);
- neurologiche (sclerosi multipla, diabete, Parkinson);
- iatrogene (antidepressivi, antiipertensivi, radioterapia, chirurgia pelvica);
- correlate al dolore nel rapporto (distrofie, cistiti croniche, ipertono elevatore ecc.);
- malattie croniche o invalidanti (per esempio patologia autoimmune, maligna) che possono condizionare, direttamente o indirettamente, la funzione sessuale anche tramite le ripercussioni psichiche e relazionali.

### Nei disturbi dell'orgasmo

- distrofie vulvari e Lichen sclerosus;
- fattori neurologici;
- patologie a carico elevatore dell'ano: ipotono o ipertono;
- incontinenza urinaria (esempio paura di incontinenza urinaria durante il coito);
- farmaci (triciclici, inibitori del re-uptake della serotonina, analoghi, radioterapia, chirurgia).

### Nei casi di dispareunia

Considerare i seguenti fattori:

- ormonali;
- muscolari;
- infiammatori;
- iatrogeni (chirurgia e/o radioterapia);
- neurologici;
- traumatici;
- immunitari.

## Identificazione del fattore psichico

Valutare:

- Et : con gli anni si pu  ridurre il desiderio sessuale.
- Percezione del proprio corpo, della propria immagine, in quanto la menopausa coincide con cambiamento anche fisico.
- Sentimenti per il proprio partner.

- Problemi di salute generale e sessuali del partner (esempio interesse sessuale anche del partner).
- Situazioni di stress familiare, lavorativo, di salute, lutti.
- Capacità di ristrutturazione della propria identità femminile compresa l'identità sessuale.

## Implicazioni pratiche

- Esaminare sempre la paziente, **indipendentemente dal tipo di disturbo portato in consultazione**.  
Disturbi del desiderio possono essere secondari a ipertono dell'elevatore con **dispareunia, vestiboliti vulvari, secchezza vaginale, dispareunia da cicatrici perineali retratte, atrofia vulvovaginale, Lichen sclerosus, e così via**: ispezione, palpazione ed esplorazione vaginale, con descrizione accurata della mappa del dolore, in caso di vulvodinia e/o dispareunia.
- La valutazione ambulatoriale del **pH vaginale**, utile specialmente nel caso di secchezza vaginale, vaginiti recidivanti e cistiti post-coitali.
- Effettuare**, quando indicato dall'ipotesi diagnostica, **le valutazioni ormonali**, con speciale attenzione al dosaggio del **testosterone libero e dell'FSH**, specie nel sospetto di menopausa precoce spontanea o iatrogena; al dosaggio del **TSH**, nel sospetto di un ipotiroidismo (disfunzioni tiroidee clinicamente rilevanti sono presenti nel 10% circa delle donne in postmenopausa, mentre un altro 20% ha alterazioni al limite della significatività clinica, borderline o sottosoglia) della **iperprolattinemia**.
- Ulteriori esami**, per esempio le prove urodinamiche in caso di comorbilità tra incontinenza e disturbi sessuali femminili, vanno effettuati su specifica indicazione.

Una condizione verso la quale va rivolta una particolare attenzione è: **la menopausa precoce (PM)**.

Questa può influenzare in modo drammatico la vita della donna, tanto più giovane è il soggetto al momento dell'evento e in relazione alle cause che la determinano.

Oltre alla etnia, lo stile di vita legato a fattori socioculturali, potrebbe essere un altro

### FATTORI CHE INFLUENZANO LA SESSUALITÀ DOPO LA MENOPAUSA PREMATURA

#### *Fattori etiologici della PM*

- POF (premature ovarian failure) vs PM associata a patologia cronica
- Iatrogena: benigna vs maligna
- Debilità derivante da malattia
- Gravità dolore residuo e dispareunia
- Tipo di tumore, stadio e prognosi, chirurgia conservativa o demolitiva
- Chemioterapia, radioterapia, trapianto midollo osseo ed effetti collaterali di quest'ultimo

#### *Fattori personali*

- Età

continua ➔

- Personalità premorbose e status psichiatrico
- Precedente percezione erotica personale e propria confidenza sessuale
- Esperienze sessuali precedenti
- Modalità psicoemotive di adattamento
- Ruolo sociale/professionale
- Dinamiche familiari
- Dinamiche della coppia e desiderio della prole
- Network di supporto (famiglia, amici, colleghi, gruppi di autoaiuto)
- Qualità cure mediche e psicosessuali
- Aspetti etnici e socioculturali

importante fattore condizionante la comparsa della menopausa e, quindi, in grado di modulare il benessere sessuale.

## PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

La **etiologia mista, multifattoriale**, è in causa nella maggioranza dei FSD, specie dopo la menopausa. La diagnosi richiede quindi una valutazione articolata sul fronte sia biologico, sia psicosessuale e relazionale. Le evidenze cliniche attualmente disponibili consentono di indicare come scenario di riferimento queste possibilità:

### 1) disturbi del desiderio

In questi tipi di disturbi la via di somministrazione delle terapie ormonali è preferibilmente sistemica.

- a) gli **estrogeni** possono concorrere a migliorare il desiderio in modo diretto, in quanto contribuiscono a mantenere più trofici gli indicatori biologici, anatomici e funzionali, dell'identità sessuale femminile, e indiretto, sia in quanto riducono i sintomi vasomotori, neurovegetativi e psichici che possono concorrere alla caduta della libido, sia perché possono ridurre i disturbi dell'eccitazione e la dispareunia, che possono inibire la risposta sessuale causando una caduta secondaria del desiderio;
- b) i **progestinici** possono avere invece azione diversa, a seconda:
  - della molecola di origine (17-OH-progesterone; 19-nor-testosterone; 17-alfa-spirolattone);
  - dell'interazione, agonista o antagonista, con i recettori ormonali (progestinici, estrogenici, androgenici, glucocorticoidi e mineralcorticoidi);
  - dell'affinità con l'SHBG che, se presente ed elevata, sposta il testosterone, aumentandone la frazione libera;
  - dell'inibizione o meno della 5-alfa-reduttasi di tipo 2, che converte il testosterone nella sua forma attiva, il diidrotestosterone.
- c) gli **androgeni**: in diversi studi l'associazione di androgeni alla terapia con estrogeni comporta un miglioramento della funzione sessuale rispetto ai soli estrogeni. L'uso di androgeni in donne che non ricevono concomitanti estrogeni non è stato valutato. Gli androgeni non controbilanciano l'azione degli estrogeni a livello endometriale per cui è necessario sempre l'impiego del progestinico nei soggetti con utero. La somministrazione orale di deidroepiandrosterone (DHEA) sembra migliorare la funzione sessuale nelle donne con insufficienza androgenica ma non nei soggetti in menopausa naturale. Attualmente non ci sono in commercio prodotti con soli androgeni approvati

per il trattamento delle disfunzioni sessuali; nel nostro Paese è disponibile una formulazione iniettiva depot di un androgeno: il prasterone più estradiolo valerato, somministrabile ogni 4 settimane. I patch al testosterone nel trattamento della insufficienza androgenica, approvati in Europa per i disturbi del desiderio sessuale ipoattivi in menopausa chirurgica in concomitanza al trattamento estrogenico (1 giugno 2006, EMEA-CHMP 172059/2006), sono molto promettenti perché:

- i) migliorano significativamente il desiderio e la soddisfazione sessuale;
- ii) migliorano significativamente anche gli altri aspetti della sessualità, quali l'eccitazione, la lubrificazione e l'orgasmo;
- iii) migliorano l'autostima e l'immagine corporea;
- iv) riducono le preoccupazioni riguardanti la sessualità.

## 2) disturbi dell'eccitazione

La via di somministrazione delle terapie ormonali può essere sistemica e topica. Gli estrogeni migliorano la componente vascolare della risposta sessuale, con incremento di lubrificazione e congestione, specie vaginale e periuretrale (se la libido è presente). Gli androgeni, locali o sistemici, sono invece necessari per una migliore risposta congestizia dei corpi cavernosi del clitoride e bulbovestibolari.

## 3) disturbi dell'orgasmo

Estrogeni e androgeni possono agire in modo indiretto, migliorando il trofismo delle strutture genitali vascolari e muscolari lisce dei corpi cavernosi, deputate all'orgasmo. Non vi sono dati definitivi del possibile effetto sulla componente neurologica e muscolare del riflesso orgasmico. La via di somministrazione può essere sistemica e topica.

## 4) disturbi caratterizzati da dolore sessuale

Gli estrogeni possono ridurre la secchezza vaginale, riducendo così una causa importante di dispareunia; gli androgeni possono ridurre l'involuzione delle mucose e della cute vulvare, nonché della muscolatura liscia cavernosa, concorrendo alla riduzione del dolore sessuale non coitale (oltre che coitale) che abbia genesi distrofica. La via di somministrazione è generalmente topica.

**Monitoraggio terapia con androgeni:** valutazione soggettiva della risposta e soddisfazione sessuale. Considerare gli effetti collaterali quali acne ed irsutismo. Monitoraggio periodico di lipidi e funzione epatica.

**Monitoraggio terapia con estrogeni e progestinici:** si rimanda ai capitoli della clinica e terapie ormonali.

Studi prospettici rigorosi e ben articolati sul fronte diagnostico sono ancora necessari per individuare il contributo terapeutico specifico dell'HRT nei confronti dei FSD, rispetto ad altre terapie sul fronte biologico e/o psicosexuale e relazionale.

Oltre al ruolo delle terapie ormonali, sono parte essenziale del bagaglio terapeutico la **riabilitazione del pavimento pelvico**, sia in caso di patologie sessuali correlate a iper o ipotoni del medesimo; sia in caso di co-morbilità urologiche e/o proctologiche. In caso

di depressione, la **terapia farmacologica** va decisa di concerto con lo/la psichiatra curante, così da curare anche le co-morbidità mediche intercorrenti.

## L'invio ad altri specialisti

Per l'eterogenicità della loro etiologia e le possibili comorbidità, i disturbi sessuali necessitano di un **approccio multidisciplinare**, con l'indicazione a consulenze specialistiche per meglio inquadrare e trattare il disturbo:

- il Ginecologo formato per il trattamento delle basi biologiche dei disturbi sessuali femminili;
- l'Urologo/Andrologo nel caso di comorbidità sessuale del partner;
- l'Oncologo per valutare l'indicazione a una terapia ormonale in donne con menopausa precoce dopo chirurgia oncologica;
- lo Psichiatra nel caso di depressione o disturbi d'ansia associati;
- il Terapeuta Sessuale se viene riconosciuta una specifica componente psicosexuale;
- il Terapeuta di coppia se la disfunzione sessuale è spia di un problema legato alla relazione di coppia;
- lo Psicoterapeuta individuale per i problemi psichici personali che possono supportare il disturbo sessuale;
- il Fisioterapista, che ha un ruolo importantissimo nel caso di ipo/ipertonici del pavimento pelvico.

### ALLEGATO

#### CLASSIFICAZIONE ATTUALE FSD

##### Disturbi del desiderio

###### *Disturbi del desiderio e dell'interesse sessuale nelle donne*

La donna non ha sensazioni di interesse o desiderio sessuale, o le riferisce molto diminuite; non ha pensieri o fantasie sessuali e manca anche del desiderio "responsivo" (in risposta cioè ad avances del /la partner). Non ha o ha poche motivazioni (ragioni o incentivi) a tentare di eccitarsi sessualmente. La mancanza di interesse sessuale è considerata eccessiva rispetto alle riduzioni considerate fisiologiche per la fase del ciclo vitale (che la donna sta vivendo al momento della consultazione) e in rapporto alla durata della relazione.

###### *Disturbo da avversione sessuale*

Ansia estrema e/o disgusto al solo pensiero, e/o al tentativo di avere qualsiasi forma di attività sessuale.

##### Disturbi dell'eccitazione

###### *Disturbo **soggettivo** dell'eccitazione sessuale*

Le sensazioni mentali di eccitazione sessuale (eccitazione e piacere sessuale) derivanti da qualsiasi tipo di stimolazione sessuale sono marcatamente diminuite o assenti. Possono comunque essere presenti la lubrificazione vaginale o altri segni di eccitazione.

#### *Disturbo **genitale** dell'eccitazione sessuale*

Mancata o ridotta eccitazione sessuale genitale. La donna può riferire una minima risposta di congestione vulvare e/o di lubrificazione vaginale a qualsiasi tipo di stimolazione sessuale, e ridotte sensazioni sessuali nelle carezze genitali. L'eccitazione sessuale soggettiva, mentale, può tuttavia essere presente grazie a stimoli sessuali non genitali.

#### *Disturbo **misto**, soggettivo e genitale, dell'eccitazione sessuale*

Assenza o marcata riduzione di sensazioni di eccitazione sessuale (eccitazione sessuale e piacere sessuale), associata ad assente o diminuita eccitazione sessuale genitale (congestione vulvare, lubrificazione vaginale) in risposta a qualsiasi tipo di eccitazione sessuale.

#### *Disturbo dell'eccitazione sessuale **persistente***

Eccitazione sessuale genitale (congestione, pulsazione, lubrificazione) spontanea, intrusiva e non desiderata in assenza di desiderio e di interesse sessuale. La consapevolezza dell'eccitazione sessuale è tipicamente - ma non invariabilmente - spiacevole. L'eccitazione non è ridotta da uno o più orgasmi. La sensazione di eccitazione fisica può persistere per ore o giorni e più.

### **Disturbo dell'orgasmo nella donna**

Mancanza di orgasmo, marcatamente ridotta intensità delle sensazioni orgasmiche o marcato ritardo dell'orgasmo in risposta a qualsiasi tipo di eccitazione sessuale, nonostante un alto livello di eccitazione sessuale soggettiva.

### **Disturbi sessuali caratterizzati da dolore**

#### *Dispareunia*

Persistente o ricorrente dolore genitale durante i tentativi di penetrazione o durante la penetrazione completa vaginale nel rapporto sessuale.

#### *Vaginismo*

Persistente o ricorrente difficoltà della donna ad accettare la penetrazione vaginale del pene, di un dito o di un oggetto, nonostante l'espreso desiderio della donna di farlo. Ci sono spesso un evitamento fobico e una paura anticipatoria del dolore. Anomalie anatomiche o altre anomalie fisiche devono essere escluse o trattate.

# QUALITÀ' DI VITA

D. Gullo, F. Nocera, S. Ottanelli, M. C. Pandolfo

L'allungamento della durata media della vita ha introdotto il concetto di qualità di vita con cui oggi tutte le branche della medicina devono confrontarsi. Col termine di qualità di vita correlata alla salute si intende il bilancio globale della propria condizione clinica e psichica, che si traduce in benessere, condizione sulla quale interferiscono lo stato funzionale, la propria percezione e le opportunità sociali e sul quale interferiscono sia la malattia che le terapie per essa. Poiché si fa riferimento ad una condizione soggettiva, filtrata dalla percezione del soggetto, spesso questa risulta difficilmente valutabile.

Poiché oggi si dà più valore alla longevità che all'invecchiamento (qualità versus la semplice quantità), compito del medico sarà l'aver cura del benessere dell'individuo, che potrebbe non essere coincidente col benessere giudicato dal medico cioè quello obiettivabile.

Non c'è alcun dubbio che, seppure condizione assolutamente fisiologica, la menopausa è spesso responsabile di una percezione distorta di sé e del proprio stato di salute.

Il deterioramento della qualità di vita della donna in postmenopausa può essere legato sia alla sintomatologia vasomotoria che alla alterazione della qualità del sonno, alla instabilità emotiva e alla depressione del tono dell'umore, al graduale declino delle funzioni cognitive, alla distorsione delle percezioni mediate dagli organi di senso, alle modificazioni del peso e dell'aspetto corporeo, alla riduzione della libido.

E' quindi necessario definire come si possano rendere obiettivabili le modificazioni della qualità della vita e le modalità con le quali possiamo stabilire se una strategia terapeutica è stata efficace o meno.

La precisa definizione delle modificazioni della qualità di vita proprie della menopausa è estremamente complessa: per la sua misurazione sono state ideate e sviluppate alcune scale di valutazione allo scopo di rappresentare e di confrontare la condizione di salute soggettiva e globalmente lo stato di benessere della popolazione oggetto dell'osservazione, anche appartenente a etnie e culture differenti.

Riportiamo di seguito i criteri con i quali sono state ideate le scale di valutazione.

- Sono costruite in base ad una analisi fattoriale.
- In genere la gran parte delle scale identificano tre categorie sintomatologiche indipendenti tra di loro, lo stato psicologico, il somato-vegetativo e l'uro-genitale. Sovente le scale comprendono anche delle sottoscale di valutazione.
- Ogni scala validata ha proprietà psicometriche ed è stata standardizzata considerando, ovviamente, soggetti nel periodo climaterico.

Ogni sintomo è compreso in uno score che va da 0 a 4 (dall'assenza del sintomo al sintomo estremamente disturbante). Lo score totale è costituito dalla somma di tutti gli score.

Nella pratica clinica è possibile somministrare una singola scala o più scale.

Nome della scala	Numero di item	Punti di valutazione	Criterio di valutazione	Numero di sottoscale	Affidabilità delle sottoscale
Greene Climateric scale	21	4	gravità	4	0.83-0.87
Women's Health Questionnaire	32	2	Presente/assente	8	0.78-0.96
Menopausal Symptom List	25	6	Frequenza/gravità	3	0.73-0.83
Menopause Rating Scale	11	5	gravità	3	0.60 (media, su un periodo di 1.5 anni)

(modificata da Schneider, 2002)

## IMPATTO DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE E NON SULLA QUALITÀ DI VITA

### Terapia ormonale

La terapia ormonale sostitutiva ha come obiettivo il miglioramento della qualità della vita (QdV) nelle donne in postmenopausa. Pochi sono gli studi randomizzati controllati sugli effetti della terapia sostitutiva sulla qualità della vita. Bisogna distinguere tra gli effetti degli estrogeni e gli effetti dei progestinici.

Vi sono molte difficoltà per valutare correttamente i dati, sia per i diversi trattamenti impiegati, sia per i differenti gradi di gravità della sintomatologia considerata, per gli effetti del placebo e infine anche per eventuali altri fattori intrinseci che possono singolarmente modificare la risposta alla terapia.

Quando si parla di effetti della terapia sulla qualità della vita in toto si fa riferimento alle scale di autovalutazione; il peso maggiore lo dà il sollievo dalla sintomatologia vasomotoria e il miglioramento dell'appagamento con il riposo notturno. Sulla sintomatologia vasomotoria è stata dimostrata l'efficacia sia degli estrogeni che dei soli progestinici. Sono efficaci anche gli estrogeni a basse dosi specie nelle formazioni combinate con l'aggiunta del progestinico che ne potenzia l'effetto.

Non ci sono dati sugli effetti dei soli progestinici sulla qualità di vita.

### SERMs

Recenti dati sull'impatto dei SERMs sulla qualità di vita, provenienti dallo studio STAR, che confronta il raloxifene versus tamoxifene nella prevenzione del tumore

mammario invasivo, non riportano sostanziali differenze di influenza sulla salute fisica, mentale e sullo stato depressivo da parte dei due SERMs. Emerge che il tamoxifene possa causare una maggiore sintomatologia climaterica anche se sembra avere un miglior impatto sulla sessualità della donna. Il raloxifene sembra comportare più dispareunia, aumento di peso e crampi notturni rispetto al tamoxifene.

## TERAPIE NON ORMONALI

### Fitormoni

Per quanto riguarda le terapie alternative comprendenti fitofarmaci e presidi “non ormonali” i dati in nostro possesso sulla base della evidence based medicine sono ancora insufficienti. Non ci sono studi clinici randomizzati sull’impatto dei fitoestrogeni sulla qualità di vita. Gli studi esistenti sulla sintomatologia climaterica concludono per un discreto effetto dei derivati della soia sulla sintomatologia. La breve esperienza accumulata ci consiglia prudenza nel loro impiego specie nei casi a rischio oncologico elevato che finora sono stati quelli che più frequentemente hanno indotto il medico alla prescrizione.

### Stile di vita

Lo stile di vita, definito come un insieme di comportamenti connessi tra loro, fortemente influenzati dalle condizioni economiche e sociali, è stato indicato dall’OMS quale requisito necessario per il mantenimento di un buono stato di salute.

In periodo menopausale è compito del ginecologo il suggerimento di adottare uno stile di vita sano per il quale sono estremamente importanti una dieta equilibrata, una attività fisica regolare, la riduzione dell’assunzione di alcool e la cessazione del fumo di sigaretta, fattori di per sè in grado di migliorare il benessere individuale e di ridurre il rischio di malattia.

Molte donne aumentano di peso durante il periodo di transizione menopausale: il sovrappeso e l’obesità sono associati ad un’ aumentata morbilità e mortalità per numerose malattie croniche, per fattori di rischio cardiovascolari, quali l’ipertensione e il diabete, per la malattia cardiovascolare oltre che per diversi tumori, tra i quali quello della mammella in postmenopausa e dell’endometrio.

Il tessuto adiposo nel produrre estrogeni dai precursori androgenici sintetizza molti altri ormoni che possono sopprimere la produzione steroidea ovarica ed influenzare la termoregolazione con un impatto negativo sul rischio di comparsa di sintomatologia vasomotoria. Queste evidenze sottolineano l’importanza di ridurre il peso corporeo, specie nelle pazienti con sintomi vasomotori in cui la terapia ormonale è problematica.

Il **fumo** comporta un ipoestrogenismo relativo con aumento dei livelli di androgeni e distribuzione del tessuto adiposo di tipo centrale, può anticipare l’epoca di menopausa e causare una sintomatologia vasomotoria più intensa e meno responsiva alla terapia ormonale sostitutiva per l’accelerato metabolismo degli estrogeni. Inoltre è responsabile di circa metà di tutte le morti evitabili e costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare.

La cessazione del fumo di sigaretta riduce il rischio di malattia coronarica del 50-65%, ed il rischio si annulla dopo 2-3 anni con una riduzione globale della mortalità del 25%.

Nella patogenesi dell'osteoporosi il fumo riveste un ruolo importante: è in grado di agire direttamente sull'osso, inibendo l'attività osteoblastica ed alterando il microcircolo.

Un elevato **consumo di alcool** costituisce un importante fattore di rischio, oltre che per le epatopatie, anche per l'ipertensione e per l'ictus, potendo provocare una resistenza alla terapia farmacologica antipertensiva; inoltre potrebbe avere un effetto tossico sulla funzione osteoblastica.

Un modesto consumo di alcool può essere associato alla comparsa di insonnia, specie se consumato prima di coricarsi.

L'uso di bevande contenenti caffeina, può facilitare l'insorgenza di vampate di calore e di insonnia, specie se assunte prima di coricarsi.

**L'esercizio fisico** migliora il benessere generale corporeo e mentale della donna in menopausa: sarebbe infatti in grado di determinare un aumento dei livelli sierici di catecolamine e betaendorfine coinvolte nel tono dell'umore e nella regolazione termica e corporea.

Una insufficiente attività fisica costituisce un fattore di rischio per molte patologie quali ad es. il diabete e le malattie cardiovascolari; un'attività fisica regolare riduce l'incidenza di infarto del miocardio e di patologia coronarica. L'esercizio fisico è in grado inoltre di mantenere forza ed elasticità muscolare e di migliorare l'equilibrio prevenendo le cadute e conseguentemente le fratture da osteoporosi.

L'attività fisica ha valore terapeutico solo se effettuata con metodo e frequenza costante.

Lo **stress** ha un impatto negativo sulla qualità di vita, specie nella donna in menopausa, e può causare svariati sintomi oltre che aggravare alcune condizioni patologiche.

Una corretta **alimentazione** fornisce livelli ideali di tutti gli elementi nutritivi noti e mantiene al minimo i componenti alimentari nocivi per la salute quali le proteine animali, lo zucchero, i grassi saturi, il colesterolo, il sale e gli additivi alimentari.

Una dieta basata su vegetali e frutta fresca riduce molti sintomi da carenza estrogenica.

L'apporto di acidi grassi a lunga catena si correla ad un aumento del rischio cardiovascolare mentre una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi è in grado di ridurre tale rischio. Gli acidi grassi polinsaturi della serie Omega-3, possono intervenire anche nella regolazione del turnover osseo.

L'evidenza clinica consiglia pertanto l'introito di almeno 35 g/die di pesce o una supplementazione di 3-4 g/die di olio di pesce standardizzato per ottenere un miglioramento della densità minerale.

L'American Heart Association raccomanda un apporto dietetico di grassi non superiore al 30% (10% grassi saturi, 10% polinsaturi, 10% monoinsaturi e colesterolo totale <30 mg/die), di proteine derivanti dall'assunzione di pesce, di legumi e cereali.

E' consigliabile aumentare il consumo di fibre e di elementi antiossidanti in quanto possono diminuire l'assorbimento di lipidi e del colesterolo esogeno.

E' utile poi ridurre al minimo l'assunzione di zuccheri semplici, aumentando le fibre e i carboidrati complessi e frazionando l'apporto calorico nel corso della giornata, poiché

nel periodo perimenopausale è di frequente riscontro una ridotta tolleranza glicidica.

Una alimentazione povera di calcio è un fattore di rischio per l'osteoporosi: l'integrazione con latte e derivati e l'utilizzo di acque minerali ricche di calcio e povere di sodio, è necessario per integrare una dieta "normale" che contiene circa 400 mg di calcio.

Per quanto riguarda la vitamina D, la dose giornaliera raccomandata è di 400-800 UI assunte in genere con uova, fegato, pesce.

# BIBLIOGRAFIA DI APPROFONDIMENTO

## Diagnosi e clinica

- Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 182 (2): 277-82.
- Brincat M, Moniz CJ, Studd JWW et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *BJOG* 1985; 92: 256-9.
- Dancey DR, Hanly PJ, Soong C et al. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 151-155.
- Ferrazzi E, Leone FP, Zannoni E. Diagnostica endometriale. In Arduini: Trattato di ecografia in ostetricia e ginecologia. Poletto Editore Milano 2002: 644-648.
- Freedman RR and C.M. Blacker Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil. Steril.* 77 (2002), pp. 487-490.
- Freeman EE, Munoz B, Schein OD, West SK. Hormone replacement therapy and lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol* 2001 Nov; 119 (11): 1687-92.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ et al. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004 May; 103 (5 Pt 1): 960-6.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Vacca F, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 50 (2005) 91-97.
- Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C. and Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am. J. Med.* 113 (2002), pp. 543-548.
- Greene RA, Dixon W. The role of reproductive hormones in maintaining cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002 Sep; 29 (3): 437-53.
- Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Tooth loss and hormone use in postmenopausal women. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 1998; (22): S9-16.
- Guinot C, Malvy D, Ambroisine L, Latreille J, Le Fur I, Lopez S, Morizot F, Tschachler E. Effect of hormonal replacement therapy on cutaneous biophysical properties of menopausal women. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 Oct; 129 (10 Pt 1): 1129-33.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999 Sep; 2 (3): 205-11.
- Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 2001; 15 (10): 797-817.
- Ham SY. Clinical utility of breast sonography in BI-RADS category 0, manifesting as dense breasts, especially in the detection of breast malignancies. *S. Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec 2003; 3-6.
- Harvard Medical School Research at Harvard: HRT and dry eyes: what's the connection? *Harv Health Lett* 2002 Jan; 27 (2): 7.
- Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI. The effect of ORT on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1249-1264.
- Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening *Lancet*, 2000 Jan 22; 355 (9200): 270-4.
- Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *BJOG*; 104: 923-33.
- Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53: 507-12.
- Legare F, Godin G, Guilbert E, Laperriere L, Dodin S. Determinants of the intention to adopt hormone replacement therapy among premenopausal women. *Maturitas*, 2000 Mar 31; 34 (3): 211-8.
- Lindholm P, Vilkin E, Raudaskoski T, Suvanto-Luukkonen E, Kauppila A. The effect of postmenopause and postmenopausal HRT on measured voice values and vocal symptoms. *Maturitas.* 1997 Sep; 28 (1): 47-53.
- Litherland JC, Stallard S, Hole D et al. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999 May 5; 54 (5): 285-288.
- Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Aug; 181 (2): 348-352.
- Mc Pherson JM, Piez KA. Collagen in dermal wound repair. In Clark RAF, Henson PM, eds. *The molecular and cellular biology of wound repair.* New York: Plenum Press, 1999: 471-91.

- Metka M,ENZELSBERGER H,KNÖGLER W et al. Ophthalmic complaints as a climacteric symptom. *Maturitas* 1991; 14: 3-8.
- Meurer E, Wender C, von Eye Corleta H, Capp E. Phono-articulatory variations of women in reproductive age and postmenopausal. *J of voice*, 2004; 18 (3): 369-374.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial on women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Mar 7; 93 (5): 396-7.
- National Cancer Institute: Statement from the National Cancer Institute on the National Cancer Advisory Board recommendations on mammography. *CancerNet Press release* March 27, 1997. Available on NCI's Web site, *CancerNet*, at 1997 <http://cancernet.nci.gov/news/klausnerstm>.
- Omodei U, Ferrazzi E, Ramazzotto F, Becorpi A, Grimaldi E, Scarselli G, Spagnolo D, Spagnolo L, Torri W. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasound during hormone therapy: a prospective multicenter study. *Fertil Steril* 2004 Jun; 81 (6): 1632-7.
- Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 2001 Nov; 17 (4): 661-72.
- Pohlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2002; 81: 603-11.
- Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ*, 2001 Feb 20; 164 (4): 469-76.
- Salminen TM, Saaremaa IE, Keikkilä MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy? *Acta Oncol.* 2000; 39 (8): 969-72.
- Sator MO, Joura EA, Golaszewski T et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with oestradiol. *BJOG* 1998; 105: 100-2.
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2002 Feb 6; 287 (5): 585-586.
- Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2 (3): 143-50.
- Shibui K, Uchiyama M, Okawa M et al. Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry* 2000 Dec 1; 48 (11): 1062-68.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355-65.
- Stewart RE, DeSimone JA, Hill DL. New perspectives in a gustatory physiology: transduction, development, and plasticity. *Am J Physiol* 1997; 272: C1-C26.
- Sturdee DW, Burrow DH, Ulrich LG et al. (for the UK Continuous Combined HRT Study Investigators). Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? *Lancet* 1994; 344: 979-82.
- Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan BD, Liu M, Richards SM, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Do estrogen and progesterone play a role in the dry eye of Sjogren's syndrome? *Ann N Y Acad Sci* 2002 Jun; 966: 223-5.
- Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med* 2001 Nov; 17 (4): 617-30.
- Vavilis T, Agorastos D, Vakiani M, Jafetas J, Paniidis D, Konstantinidis T, Bontis J. The effect of transdermal estradiol on the conjunctiva in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol.* 1997; 72: 93-96.
- Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause.* 1999 Spring; 6 (1): 7-13.
- Wlaschek M, Tancheva-Poor I, Schneider LA, Naderi L, Razi-Wolf Z, Schuller J, Scharffetter-Kochanek K. Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Oct; 26 (7): 592-9.

## Terapia ormonale

- Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obst Gynecol* 2001; 184 (3): 255-263.
- Archer D, Pickar H. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obst Gynecol*, 2000; 96 (6): 899-905.
- Baracat E, Haidar M, Castelo A, Tufik S, deLima GR, Viera JGH, Peloso U, Csoy J. Comparative bioavailability study of once a week matrix versus twice-a-week reservoir transdermal estradiol delivery systems in postmenopausal women. *Maturitas* 23, 1996; 285-291.
- Bewtra C, Kable WT, Gallagher JC. Endometrial histology and bleeding patterns in menopausal women treated with estrogen and continuous or cyclic progestin. *J Repr Med.* 1988 Feb; 33 (2): 205-208.
- Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. The Scandinavian Long Cycle Study Group adverse endometrial

effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1999; 32: 161-170.

- Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Human Reprod* 1997; 12: 1073-1079.
- Cerin A, Heldaas K, Moeller B. Adverse endometrial effects of long cycle estrogen and progestogen replacement therapy. The Scandinavian Long Cycle Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 668-669.
- De Lignières B. Oral micronized progesterone. *Clin Therap* 1999; 21: 41-60.
- De Ziegler D, Ferrigni R, Moraes LAM, Bulletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone® 45 in cyclical and constant combine d regimens. *Hum reprod* 2000; 15 (1): 149-158.
- Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C. Transvaginal administration of progesterone :dose-response data support a first uterine pass effect. *Obst Gynec.* 1997; 90: 396-401.
- Fortheby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54: 59-69.
- Hammond CB. Therapeutic options for menopausal health. Durham (NC): Duke University Medical Center, 1998.
- Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. *Am J Obst Gyn* 1989; 161: 949-951.
- King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986; 46: 1062-1066.
- Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985; 313: 973-975.
- Judd H. Efficacy of transdermal estradiol. *Am J Obst Gynecol* 1987; 156: 1326-1331.
- Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, Issue 2; Update software, Oxford 2001.
- Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestogen therapy. *Am J Obst Gyn* 1991; 164: 1163-1168.
- Mattsson LA, Cullberg G, Samsioe G. Evaluation of a continuous oestrogen-progestogen regimen for climacteric complaints. *Maturitas* 1992; 4: 95-102.
- Mattsson LA, Bohnet HG, Gredmark T, Torhost J, Hornig F, Huls G. Continuous, combined hormone replacement: randomised comparison of transdermal and oral preparations. *Obst Gynecol*, 1999; 94 (1): 61-65.
- Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *BJ Obst Gynaec* 1999; 106: 1-21.
- Muller P, Botta F, Ezzet F. Bioavailability of estradiol from a new matrix and a conventional reservoir-type transdermal therapeutic system. *Eur J Clin Pharmacol* Vol. 51, Dec. 1996; 327-330.
- Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola K, Lukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin. Endocrinol.* 1982; 17: 529-536.
- Palacios S. Pulsed estrogen therapy: relieving climacteric symptoms, preventing postmenopausal bone loss. *Climacteric* 2002; 5 (Suppl. 2): 32-39.
- Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7 (3): 156-161.
- Ryan N, Rosner A. Quality of life and costs associated with micronized progesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women. *Clin Ther*, 2001; 23 (7): 1099-1115.
- Sator MO, Nagele F, Sator P, Travica S, Gruber D, Huber JC. Clinical profile of a new hormone replacement therapy containing 2 mg 17 $\beta$ -estradiol and 10 mg dydrogesterone. *Maturitas*, 2000; 34: 267-273.
- Schulman L, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17 $\beta$ -estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomised, controlled trials. *Menopause* 2002; 9 (3): 195-207.
- Setnikar I, Rovati LC, Thebault JJ, Guillaume M, Mignot A, Renoux A, Gualano V. Pharmacokinetics of estradiol and estrone during application of three strengths of an estradiol transdermal patch with active matrix. *Zrznemittelforschung* 1997 Jul; 47 (7): 859-865.
- Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, Hildebrand JC, Rocci ML, Blake RE. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose-proportionally, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60: 26-33.
- Simon JA. Micronized progesterone: vaginal and oral uses. *Clin Obst Gynecol* 1995; 38: 902-904.
- Stern MP et al. Pharmacology of conjugated oestrogens. *Maturitas* 1982; 4: 333-339.
- Studd J, Pornel B, Mattson I et al. for Aerodioli Study Group. Efficacy and acceptability of intranasal 17 $\beta$ -oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Lancet* 1999; 353: 1574-1578.
- Suhonen SP, Allonen HO, Lahtenmaki P. Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 562-567.

## Rischio Cardiovascolare

- Barrett-Connors E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s: Rancho Bernardo, California revisited. *JAMA* 1989; 261: 2095-2100.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson P, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper K. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287 (7): 847-857.
- Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, Gerstenblith G, Schulman SP, Post WS, Blumenthal RS. Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy. *CHEST* 2002; 121: 906-920.
- Bush TL, Barrett-Connors E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
- Colditz GA, Willert WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-1110.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connors E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL et al. Effect of post-menopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-722.
- Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 229-232.
- Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol versus oral conjugated estrogen C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106: 1224-1228.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337 (23): 1641-1647.
- Eaker ED, Castelli WP. Coronary Heart disease and its risk factors among women in the Framingham study. In the Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA. Eds *Coronary Heart Disease in Women*-New York: Haymarket Doyma 1987; pp 122-132.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Wishnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2003.
- Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D et al. Greendale and (for the postmenopausal estrogen/progestin interventions study investigators). Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82 (5): 1549-1556.
- Espeland MA, Marcovina SM, Miller V et al, for the PEPI Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 97: 979-986.
- Ernest E, Koenig W, Matrai et al. Blood rheology in healthy cigarette smokers. *Arteriosclerosis* 1998; 8: 385-388.
- Gebara OCE, Mittlenam MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-1958.
- Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med*. 1994; 123: 59-64.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davinson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S et al, for the HERS Research Group. Heart and follow-up (HERS II): Part I. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormones therapy. *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Postmenopausal estrogen and progestin use and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996; 335: 453-461.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1769-1775.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 933-941.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 1-8.
- Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E. Effect of estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 866-872.
- Harper CR, Terry A, Jacobson. The fats of life. The role of omega-3-fatty acids in the prevention of coronary heart disease *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2185-2192.
- Herrington DM et al. Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study. *N Engl J Med*. 2000; 343: 522-529.

- Hu F, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and life style in women. *N Engl J Med.* 2000; 343: 530-537.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 447-452.
- Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary artery disease in women: prospective from Framingham study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
- Kim CJ, Min YK, Ryu WS, Kwak JW, Ryoo UH. Effect of Hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipids levels in postmenopausal women: influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1693-1700.
- Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997 March; 336: 683-691.
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002 Nov; 347: 1483-1492.
- Kroon UB, Silverstolpe G, Telgborn L. The effect of transdermal estradiol and conjugated estrogen on haemostatic variables. *Thromb Haemostas* 1994 Apr; 71 (4): 420-423.
- Lesgards JF, Durand P, Lassarre M, Stocker P, Lesgards G, Lanteaume A, Prost M, Lehucher-Michel MP. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 479-486.
- Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Viyod MA, Staniczuk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60: 660-667.
- Lindoff C, Peterson F, Lecander I, Martisson G, Asteott B. Transdermal estrogen replacement therapy beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas* 1996; 24: 43-50.
- Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 18S-25S.
- Lowe GDO, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, Tunstall-Pedoe H. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow Monica Survey I. *British Journal of Haematology.* 1997 Jun; 97 (4): 775-784.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002 Sept; 347 (10): 716-724.
- Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 392-395.
- Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. *Circulation.* 2004 Feb 10; 109 (5): 573-579.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
- Notelovitz N. Carbohydrate metabolism in relation hormonal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982; 106: 51-56.
- O'Sullivan AJ, Crampton JL, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1998 Sept; 102 (5): 1035-1010.
- Pare G, Krust A, Karas RH et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res.* 2002; 90: 1087-1092.
- Post MS, van der Mooren MJ, Stehouwer CDA, van Baal WM, Mijatovic V, Schalkwijk CG, Kenemans P. Effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on C-reactive protein levels in postmenopausal women: a randomised placebo-controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 88 (4): 605-610.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288 (8): 980-987.
- Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of body mass index in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Climateric* 2003 Mar; 6 (1): 67-74.
- Ridker Pm, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in

the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar; 342 (12): 836-843.

- Schuit S, Oei H, Wittman J, Geurts van Kessel C, van Meurs J, Nijhuis R, van Leeuwen J, de Jong F. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2004; 291: 2969-2977.
- Shlipak MG, Joel S, Vittinghoff E, Feng L, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley B. Estrogen and progesterin, Lipoprotein(a) and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283 (14): 1845-1850.
- Silipak MG, Brad GA, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and In-Hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 6: 2300-2304.
- Soma M, Osnago-Gadda I, Paoletti R, Fumagalli R, Morrisett JD, Meschia M, Crosignani P. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1462-1468.
- Stampfer MJ and Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten years follow-up from The Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991; 325: 756-762.
- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck- Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006 Apr; 27 (8) 994-1005.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P et al; The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The writing Group for the PEPI trial. *JAMA* 1995 Jan; 273 (3): 199-208.
- Umland EM, Rinaldi C, Parks SM, Boyce EG. The impact of estrogen replacement therapy and raloxifene on osteoporosis, cardiovascular disease and gynecologist cancer. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1315-1328.
- Van Baal WM, Kenemans P, van der Moeren MJ et al. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 925-928.
- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of Raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-1451.
- Walsh BW, Paul S, Wild RA et al. The effects of hormone replacement therapy and Raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 214-218.
- Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73 (5): 925-930.
- Wolfe BMJ, Koval JJ, Nisker JA. Effect of adding C-19 versus C-21 progestin to conjugated estrogen in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 787-792.
- Women's Health Initiative (WHI). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (17): 321-333.
- Women's Health Initiative (WHI). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291 (14): 1701-1712.
- Zanger D, Yang BK, Ardans J et al. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1797-1802.

## Osteoporosi

- ACOG Guide Lines 2004, Evio S et al. Effect of alendronate an HRT, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 626-631.
- Anonymous Osteoporosis Review of the evidence for the prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 1-85.
- Bagger YZ, Lazlo B Tankò, Alexandersen P et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728-735.
- Becherini L, Gennari L, Masi L et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal women. *Hum Molec Gen* 2000; 9: 2043-2050.

- Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomised, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19 (4): 395-399.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20 (2): 151-155.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of the effect of the alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
- Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *Am J Med* 1997; 103 (2a): 35-115.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 90-101.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-726.
- Cauley JA, Cummings SR, Black DM, Mascioli SR, Seeley DG. Prevalence and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1438-1444.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
- Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5700-5705.
- Cauley JA, Black DM, Barret-Connors E, Harris F, Shields K, Applegate W, Cummings SR. Effects of replacement therapy on clinical fractures and Height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001; 110: 442-450.
- Consensus Opinion: A decision for the use of estrogen replacement therapy of hormone replacement therapy in postmenopausal women. Consensus Opinion of the North American Menopausal Society, *Menopause* 2000, 7: 76-86.
- Cushman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002; 87 (suppl 2): s169-177.
- Devine A, Wilson SG and Dick IM. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 283-288.
- Devolanger JP, Broll H, Correa-Potter R et al. Oral alendronate induced progressive increase in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 14s-150.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Int Med* 1987; 104: 40-44.
- Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17beta estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479-488.
- Ettinger B, Black D, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
- Evans RM. Managing osteoporosis <http://enet.arna.assn.org/public/eme>, 1999.
- Faulkner KG, Coleman L et al. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurement at different skeletal sites. *Osteoporosis Int.* 1994; 4: 42-47.
- Frassetto LA, Todd KM, Morris RC and Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 Oct; 55 (10): M585-592.
- Felson D, Zhang Y, Hannan M, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1141-1146.
- Fogelman I, Ribot C, Smith R et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from multinational double-blind placebo controlled trial. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85 (5): 1895-1900.
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4717-4726.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 Jul 3; 288 (1): 99-101.
- Harrington JT, Ste-Marie LJ, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2004;

vol. 74: 129-135.

- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
- Harris ST, Eriksen F, Davinson M. Effects of combined risedronate and hormonal replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (5): 1890-1897.
- Heaney RP, Dowell MS, Bierman J. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 239-246.
- Heaney RP, Dowell MS and Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observation on method. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 19-23.
- Heaney RP and Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 181-194.
- Holbrook TL, Barret-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2: 1046-1049.
- Isaya GC, Giorgino R and Rini GB. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 577-582.
- Johnell O, Ljunggren O, Mellstrom D. A good combination to achieve a reduced number of fractures: bone density measurements, drug therapy and hip protector. *Lakartidningen* 2001 Jul 11; 98 (28-29): 3204-3206.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnstone CC, Rhaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1137-1141.
- Karf DB, Shapiro DR, Seeman et al. Prevention of non vertebral fractures by alendronate: a meta analysis. *JAMA* 1997; 277: 1159-1164.
- Kesterrer JE, Svastisalee CM, Cesaria DM Mitnick ME and Insogna KL. A threshold for low-protein-diet induced elevation in parathyroid hormone. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 168-173.
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT et al. Hormone replacement therapy and vitamin D in prevention of non vertebral fractures in postmenopausal women; a 5-year randomised trial. *Maturitas* 1998; 31: 45-54.
- Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Honkanen R, Saarikoski S. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 211-218.
- Leyva M. The role of dietary calcium in disease prevention. *J Okla State Med Assoc.* 2003; 96 (6): 272-275.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1437-1443.
- Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J.* 1980 May 17; 280: 1207-1209.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo AR, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CL, Melton ME, Byrnes CA. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomised, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (9): 3076-3081.
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 1-9.
- Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fractures as an endpoint. *Endocr 2002 Rev Feb*; 23 (1): 16-37.
- Mc Cleing, Jenssen P, Miller PD et al. Effects of risedronate on the risk on hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 333-340.
- Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women-results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-193.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy I: a 10 year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 1979; 53: 277-281.
- Netelenbos JC, Siregar-Emck MT, Schot LP, van Ginkel FC, Lips P, Leeuwenkamp OR. Short-term effects of Org OD 14 and 17 beta-oestradiol on bone and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13 (2): 137-149.
- Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention and management. *Fertil Steril* 1993; 59: 707-711.
- Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitamin D3. *Bone Miner* 1987 Oct; 3 (1): 47-52.
- Orimo H, Shiraki M, Hayashi T et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patient with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International* 1994; vol. 54: 370-376.
- Palacios S. Osteoporosis: prevention with estrogen in women over 60. *Maturitas* 1999; 33: 1-6.

- Pols Hap, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461-468.
- Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM et al. Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 179-183.
- Recker RR, Lappe JM, Davies KM and Kimmel DB. Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 857-862.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM et al. The effect of low dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897-904.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
- Riggs BL, Kholsa S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 and type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998; 13 (5): 763-773.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Int Med.* 1991; 114 (11): 919-923.
- Sartoris DJ. *Osteoporosis: diagnosis and treatment.* Marcel Dekker Inc. 1996.
- Scheneider D, Barret-Connors E, Morton D. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density: the Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: s43-47.
- Schnitzer TJ, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2000; 12:1-12
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JK, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on non vertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis International* 2007, 18 (1): 25-34.
- Siris E, Miller PD, Barret Connors E, Faulkner K, Wehren LE, Abbot TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-2822.
- The Writing Group for the PEPI Trial Study: Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
- Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med.* 1992; 326: 357-362.
- Tuppurainen M, Honkanen R, Kroger H, Saarikoski S, Alhava E. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women: the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 1993; 17: 89-100.
- Ulla MR, Araujo GL, Giglione F, Fajreldines F, Domingo P, Noriega R, Rivoira MA. Effects on bone mass of oral alendronate replacement therapy and combined regime in postmenopausal women: preliminary report on comparative study. *Medicina (B. Aires)* 1997; 57S1: 49-55.
- Wimalawansa SJ. A four year randomised controlled trial of hormonal replacement and bisphosphonate alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-226.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-333.

## Rischio Oncologico

- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2004.* Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004. Also available online. Last accessed May 13, 2004.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D et al. Effects of Raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006 July 13; 355 (2): 125-37.
- Basil JB, Mutch DG. Role of hormone replacement therapy in cancer survivors. *Clin Obstet Gynecol.* 2001; 44: 464-477.
- Bebar S, Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after invasive ovarian cancer treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000; 21: 192-196.
- Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.
- Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-523.
- Cauley JA, Norton L, Lippaman ME, Eckert S et al. Breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-years results from the MORE trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001; 65:

125-134.

- Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*, 2002; 287 (6): 734-741.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data of 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 without breast cancer. *Lancet* 1997 Oct; 350 (9084): 1047-1059.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *NEJM* 1995; 332: 1589-1593.
- Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53: 367-375.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *J Am Med Ass* 1999; 281 (23): 2189-2197.
- De Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002; 5: 229-235.
- De Lignières B, De Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttann F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3.175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332-340.
- Di Saia PJ. Are estrogens contraindicated in patients with gynecological cancer? *Int J Gynaec. Obstet*. 1991; 1: 1-7.
- Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Br Med J*. 1991; 302: 259-262.
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2004 Nov 18; 114: 448-454.
- Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 472-479.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-308.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with favorable histology: results of Iowa Women's health study. *JAMA* 1999 Jun 9; 281 (22): 2091-2097.
- Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998 Sept; 17 (3): 167-171.
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
- Guidozi F. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*, 1999; 86: 1013-1018.
- Hempling RE, Wong C, Piver MS et al. Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 1012-1016.
- Hill DA, Weiss NS, Beresford SAA et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1456-1461.
- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002 Jul; 288 (3): 334-341.
- Lhomme C, Delaloge S, Goncalves E et al. Are there any arguments against hormone replacement therapy after treatment of ovarian adenocarcinoma? *Bull Cancer*. 1997; 84: 981-986.
- Magnusson C, Baxton JA, Correia N. Breast-cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement-therapy. *Int J Cancer*. 1999; 81: 339.
- Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 880-888.
- Negri E, Tzonou A, Beral V et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer*. 1999; 80: 848-851.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 2002 Aug 21; 288 (7): 872-878.
- Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 1067-1071.
- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ*, 1997; 315 (7100): 85-88.
- Pike MC, Ross RK. Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids* 2000 Oct-Nov; 65 (10-11): 659-664.
- Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 1987; 26: 169-177.

- Riman T, Dickman PW, Nilsson S et al. Hormonal replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 497-504.
- Risch HA. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002; 86: 115-117.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-1465.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000 Jan 26; 283 (4): 485-491.
- Stallard S, Litherland JC, Cordinger CM et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 348-349.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-375.
- Troisi R, Schairer C, Chow WH et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 130-138.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006 June; vol. 295 (23): 2727-2741.
- Women's Health Initiative (WHI). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291 (14): 1701-1712.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (WHI). Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- Urdl W. Hormonal replacement therapy in patients with cervical and ovarian cancers. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1998; 38 (2): 89-92.
- Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001 January; 8 (1): 70-75.

### **Menopausa e Disturbi dell'Umore**

- Cagnacci A. A comparison of the central effects of different progestins used in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48 (4): 456-462.
- Cohen LS et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1519-1522.
- Genazzani AR et al. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas* 2002; 43 (Suppl 1): S11-17.
- Genazzani AR et al. Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas* 1999; 31 (2): 103-110.
- Genazzani AR et al. Menopause, depression, and plasma opioids. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1982; 32: 341-345.
- Lello S et al. Menopause and mood disorders: use of HRT and antidepressant treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 18 (suppl 1): 154.
- Lindheim SR et al. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167 (6): 1831-1836.
- Paoletti AM et al. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (2): 608-612.
- Pearce J et al. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Psychiatry* 1995; 167 (2): 163-173.
- Soares CN et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (6): 529-534.
- Stahl SM. Augmentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34 (3): 319-321.
- Stomati M et al. Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28 (2): 127-135.
- Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 3-13.
- Zweifel JE et al. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189-212.

### **Menopausa e effetti cognitivi e demenza**

- Bagger YZ et al. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12 (1): 12-17.
- Coyle JT et al. Alzheimer's Disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184-1190.

- Henderson VW et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-105.
- Hogervorst E et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101 (3): 485-512.
- LeBlanc ES et al. Hormone replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1489-1499.
- Nappi G et al. Aging brain and dementias: changes in central opioids. *Eur Neurol*. 1988; 28 (4): 217-220.
- Paganini-Hill A et al. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's Disease. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 2213-2217.
- Shumaker SA et al. Estrogen plus progestin and the incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
- Yaffe K et al. Serum estrogen levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46: 816-821.
- Zandi PP et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease on older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-2129.

### **Menopausa e Malattia di Parkinson**

- Ragonese P et al. Risk of Parkinson Disease in Women. Effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004; 62: 2010-2014.
- Saunders Pullman R et al. The effect of estrogen replacement therapy on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52: 1417-1421.
- Session DR, Pearistone MM, Jewelewicz R, Kelly AC. Estrogen and Parkinson's disease. *Medical hypotheses* 1994; 42: 280-282.
- Tsang KL et al. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 2000; 54: 2292-2298.

### **Menopausa e apparato urogenitale**

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology Urodyn* 2002; 21: 167-178.
- Abrams P, Khoury S, Wein A. Incontinence. 1st International Consultation on Incontinence, Monaco June 28-July 1, 1998.
- Ayton RA. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose estradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine estrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obst Gynecol*. 1996; 103: 351-358.
- Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopause symptoms. *Semin Reprod Med*. 2005; 23 (2): 126-140.
- Barlow DH et al. A study of European women experiences of the problems of urogenital ageing and its management. *Maturitas* 1997; 7: 239-247.
- Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA et al. Definition and classification of urinary incontinence: recommendations of the Urodynamic Society. *Neurology and Urodynamics* 1997; 16: 149-151.
- BMS Council Consensus statement on HRT. Managing the menopause. *J Br Menopause Soc*. 2004; 10: 33-36.
- Bortolotti A, Bernardini B, Colli E, Di Benedetto P, Giocoli Nacci G, Landoni M, Lavezzani M, Pagliarulo A, Salvatore S, von Heland M, Parazzini F, Artibani W. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in Italy. *European Urology* 2000; 37: 30-35.
- Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol*. 1999 Jul; 94 (1): 66-70.
- Bump R, McClish D. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 1213-1218.
- Bump R, Sugeran H, Fantl J, McClish D. Obesity and lower urinary tract function in women: Effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 392-399.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDonnell BJ, Dombrowski M, Candib D. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Dec; 280 (23): 1995-2000.
- Cardozo L et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy committee. *Int Urogynecol J Pelvic floor Dysfunct*. 2001; 12 (1): 15-20.

- Cardozo L, Rekers H, Tapp A et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53.
- Cardozo L. Role of estrogens in the treatment of female urinary incontinence. *J Am Geriatr. Soc.* 1990; 38 (3): 326-328.
- Crandal C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health* 2002; 11: 857-877.
- Di Benedetto P. *Riabilitazione uro-ginecologica*. Ed. Minerva Medica 1998.
- Eriksen B. A randomized, open, parallel group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999 May; 180 (5): 1072-1079.
- Fantl JA, Cordozo L, McClish DK and The Hormones and Urogenital Therapy Committee. Estrogen Therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First Report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 12-18.
- Fantl JA, Wyman JR, Anderson RL. Post-menopausal urinary incontinence: Comparison between nonestrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. *Obstet Gynecol.* 1988; 71: 823-828.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Obstet Gynecol.* 2001; 91: 116-120.
- Highlights in Gynecology at ACOG: Role of menopausal hormone therapy in the treatment and prevention of urinary incontinence. New evidence from the HERS trial. ACOG 51<sup>st</sup> Annual Clinical Meeting, 2003.
- Hilton P. Surgery of urinary stress incontinence. In: Monaghan JM. (ed) *Rob and Sunth's operative surgery: Gynecology and Obstetrics*, 4<sup>th</sup> edn. Butterworks, London, pp 105-126.
- Hilton P. The mechanism of continence. In: Stanton SL, Tanagho EA (eds). *Surgery of female incontinence*, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin 1986; pp 1-21.
- Hording U, Pedersen KH, Sidens K, Hedegaard L. Urinary incontinence in 45-years old women. *Scand J Urol Neph.* 1986; 20: 183-186.
- Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. *Int Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2000; 11: 301-319.
- Jackson S et al. The effect of estrogen supplementation on menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo controlled trial. *Br. J Obstet Gynecol.* 1999; 106: 711-718.
- Jolleys JV. Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice *Br. Med. J.* 1988, 296: 1300-1302.
- Kolbl H, Riss P. Obesity and stress urinary incontinence: Significance of indices of relative weight. *Urol Int.* 1988; 43: 7-10.
- Larson B, Collins A, Landgren BM. Urogenital and vasomotor symptoms in relation to menopausal status and the use of hormone replacement therapy (HRT) in healthy women during transition to menopause. *Maturitas* 1997 Dec; 28 (2): 99-105.
- Manonai J et al. Effect of estradiol valerate and levonorgestrel on vaginal health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115: 190-193.
- Milsom I, Ekelund P, Molander U, Aresvidsson L, Areskoug B. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol.* 1993; 149: 1459-1462.
- Moher B, Hextall A, Jackson S. Oestrogen for urinary incontinence in women (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 40-48.
- Palacios S et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98-104.
- Parazzini F, Cocci E, Origgi G, Surace M, Bianchi M, Benzi G et al. Risk factors for urinary incontinence in women. *Eur Urol.* 2000; 37: 637-643.
- Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Yalcin I, Wagner TH, Buesching DP. Quality of life of women with urinary incontinence: Further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology* 1999; 53: 71-76.
- Progetto Menopausa Italia Study Group. Risk factors for genital prolapse in women around menopause: results from a large cross sectional study in menopausal clinics in Italy. *Eur J Ob Gyn.* 93, 2000; pp 135-140.
- Rioux JE et al. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156-161.
- Rozenberg et al. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fert*

Womens Med. 2004; 49 (2): 71-74.

- Rufford J et al. A double-blind placebo-controlled trial on the effects of 25 mg estradiol implants on the urge syndrome in postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003; 14 (2): 78-83.
- Ruscini JM, Morgestern NE. Tolterodine use for symptoms of overactive bladder. *Am J Pharm Ther.* 1999; 33 (10): 1073-1082.
- Samuelsson EC, Victor FT, Arne MD, Svardsudd KF. Five-year incidence and remission rates of female urinary incontinence in a Swedish population less than 65 years old. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 568-574.
- Santen RJ et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9 (3): 179-187.
- Schaffer J, Fantl JA. Urogenital effects of the menopause. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol.* 1996; 10: 401-417.
- Shenfield OZ et al. Rapid effects of estradiol and progesterone on tone and spontaneous rhythmic contractions of the rabbit bladder. *Neurol Urodyn.* 1998; 17 (4): 408-409.
- Sherburn M, Guthrie JR, Dudley EC, O'Connell HE, Dennerstein L. Is continence associated with menopause? *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 628-633.
- Simunic et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynecol Obstet.* 2003; 82: 187-197.
- SOGC. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 88: 222-228.
- Sowers MF, Crawford S, Sternfeld B, Morgenstein D, Gold E, Greendale G et al. Design, survey sampling and recruitment methods of SWAN: A multi-center, multi-ethnic, community-based cohort study of women and the menopausal transition. In: Wren J, Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, eds. *Menopause: Biology and pathobiology.* San Diego: Academic Press, 2000; 175-188.
- Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year old women. *Maturitas* 1996; 24: 31-36.
- Suckling J et al. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
- Sven O et al. Climateric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005: 8-14.
- Tampakoudis P, Tantanassis T, Grimbizis G, Papaletsos M, Mantalenakis S. Cigarette smoking and urinary incontinence in women: A new calculative method of estimating the exposure to smoke. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 63: 27-30.
- Thom D. Variations in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: Effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46: 473-480.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anaesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 1996; 7: 81-86.
- Vegna G, Guarino R, Polizzi G, Pandolfo MC. Problematrice uroginecologiche: Flow-Chart operativa. *Gyneco Aogoi Anno II n. 8/9, 2001; pag. 17-20.*
- Vegna G, Guarino R. Salute donna e vescica iperattiva: limiti e successi della terapia farmacologica. In: *Ginecologia della terza età. Atti V Convegno Nazionale SIGITE 12-15 settembre 2000, Isola d'Elba (CIC Edizioni internazionali, Roma) 2000; 417-421.*
- Vignoli GC. New trend in pharmacology of bladder and female uretra. *Urogynecologia Int J.* 1997, 12: 59-65.
- Weidner AC, Myers ER, Visco AG, Cundiff GW, Bump RC. Which women with stress incontinence require urodynamics? *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 20-27.
- Weisberg E et al. Endometrial and vaginal effects of low dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climateric* 2005; 8: 83-92.
- Whillhite LA et al. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 464-480.
- Whitehead M. RCOG: Recommendations on hormone replacement therapy. *Lancet* 2005; Issue 9461, 365: 749.

## **Sessualità e perimenopausa**

- Addis IB, Ireland CC, Vittinghoff et al. Sexual activity and function in postmenopausal women with heart disease. *Obstet Gynecol.* 2005; Jul; 106: 121-127.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV).* 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC, 1994.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al. FAI: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment. *Fert Ster.* 2002; 77: 660-665.
- Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: A national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav.* 2003; 32 (3): 193-204.

- Basson R, Bertian J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: Definitions and Classifications. *J Urol.* 2000 March; 163: 888-893.
- Basson R, Leiblum SR, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Meston C, van Lankveld J, Weijmar Schultz W. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosomatic Obstet Gynecol.* 2003; 24 (4): 221-229.
- Dennerstein L, Leher P, Burger H et al. Factors affecting sexual functioning of women in the midlife years. *Climacteric* 2002; 2: 254-262.
- Dennerstein L, Alexander JL, Graziottin A. Sexual desire disorders in: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.
- Giraldi A, Graziottin A. Sexual arousal disorders in: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.
- Graziottin A. Sexual function in women with gynecologic cancer: a review. *Int J Gynec Obstet.* 2001; 2: 61-68.
- Graziottin A. Sexuality in postmenopause and senium. In: Lauritzen C. & Studd J. (eds) Current management of the menopause, London, Martin Duniz 2004; pag. 185-203.
- Graziottin A. Sessuologia medica femminile e maschile. In: Di Rienzo GC. (ed) *Manuale di Ginecologia*, Roma. Verduci ed. Roma, 2005; 1462-1492.
- Graziottin A. Iatrogenic and post-traumatic female sexual disorders. In: Porst H, Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 351-361.
- Graziottin A. Hormonal therapy after menopause: what clinicians want to know. In: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.
- Graziottin A. Sexual pain disorders (Dyspareunia and vaginismus). In: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.
- Graziottin A, Koochaki P. Distress associated with low sexual desire in women in four EU countries. *Maturitas* 2003; 44/Suppl. 2: S116.
- Hartmann U, Heiser K, Rüffer-Hesse C et al. Female sexual desire disorders: Subtypes, classification, personality factors, a new direction for treatment. *World J Urol.* 2002; 20: 79-88.
- Kegel A. Sexual function of the pubococcygeus muscle. *West J Surg.* 1952; 60: 521-524.
- Klusmann D. Sexual motivation and the duration of partnership. *Arch Sex Behav.* 2002; 31 (3): 275-287.
- Liu C. Does quality of marital sex decline with duration? *Arch Sex Behav.* 2003; 32 (1): 55-60.
- Levin RJ. The physiology of sexual arousal in the human female: a recreational and procreational synthesis. *Archives of Sexual Behaviour* 2002; 31 (5): 405-411.
- Levine SB. The nature of sexual desire: a clinician perspective. *Arch Sex Behav.* 2003; 32(3): 279-285.
- Lobo R. Treatment of postmenopausal women. Boston, Lippincott 1999.
- Mackay J. Global sex: Sexuality and sexual practices around the world. *Sex and Relationship Ther.* 2001; 16(1): 71-82.
- Plaut M, Graziottin A, Heaton J. Sexual dysfunctions. Abingdon, Oxford: Health Press 2004.
- Rosen RT, Lane R, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19 (1): 67-85.
- Shifren JL, Glenn D, Braunstein MD et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *NEJM* 2000; 343 (10): 682-688.
- Simon JA et al. Use of a Transdermal Testosterone Patch in Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (4 Suppl): S 64-68.
- Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Aug; 82 (2): 187-197.
- Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction. *The Trigger Points Manual -The lower extremities*. Baltimore, Williams and Wilkins 1992.
- Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. The urogenital and rectal pain syndromes (Review). *Pain;* 1997; 73 (3): 269-294.
- Whipple B, Graziottin A. Orgasmic disorders in: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual medicine) Standard Committee Book - Standard practice in Sexual medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.

## Qualità di vita

- Baber RJ, O'Hara JL, Boyle FM. Hormone replacement therapy: to use or not to use? *Med J Aust.* 2003 Jun;

16; 178 (12): 630-633.

- Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*. 1999 Jun; 2 (2): 85-92.
- Baracat Ec, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho MA, Menegocci JC, Morais KM, Tomaz G, Wehba S. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002 Mar; 5 (1): 60-69.
- Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand*. 1976; 54: 321-347.
- Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet. Gynecol*. 2002; 100: 1209-1218.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Kerrigan N, Cancelo MJ, Blumel B, Haya J, Flores M, Carvajal MC, Sarra S. Influences of hormone replacement therapy on postmenopausal women's health perceptions. *Menopause* 2003 May-Jun; 10 (3): 235-240.
- Chen LC, Tsao YT, Yen KY, Chen YF, Chou MH, Lin MF. A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiao-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas* 2003 Jan; 44 (1): 55-62.
- Constantine GD, Pickar JH. Estrogens in postmenopausal women: recent insights. *Curr Opin Pharmacol*. 2003 Dec; 3 (6): 626-634.
- De Aloysio D et al. Analysis of the climacteric syndrome. *Maturitas* 1989; 11: 43-53.
- Denke MA. Individual responsiveness to a cholesterol-lowering diet in postmenopausal women with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994 Sept 12; 154 (17): 1977-1982.
- Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*. 2002 Jan; 133 (1): 73-81.
- Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003 Feb 25; 44 (2): 157-163.
- Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause* 2003 Jan-Feb; 10 (1): 29-36.
- Progetto Donna Qualità della Vita Working Group, Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, Crosignani P, Nappi C, Serra GB, Bottiglionni E, Cianci A, De Aloysio D, Donati Sarti C, Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AD, Guaschino S, Palumbo G, Petraglia F, Schonauer S, Volpe A, Di Paolantonio T, Nagni M, Tempesta A, Coronel GA. Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. *Maturitas* 2002 Aug 30; 42 (4): 267-280.
- Greendale GA, Reboussin B, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 982-988.
- Greene JG. Guide to the Greene Climacteric Scale. Glasgow: University of Glasgow, 1991.
- Gupta G, Aronow WS. Hormone replacement therapy. An analysis of efficacy based on evidence. *Geriatrics* 2002 Aug; 57 (8): 18-20, 23-4.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG. Women's Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003 May 8; 348 (19): 1839-1854. Epub 2003 Mar; Comment in: *N Engl J Med*. 2003 May 8; 348 (19): 1835-1837.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3): CD003122.
- Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S, Helmond F. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109 (8): 886-893.
- Kaplan B, Aschkenazi-Steinberg S, Yogev Y, Nahum R, Sulkes J, Phisher M. Gynecologists' trends and attitudes toward prescribing hormone replacement therapy during menopause. *Menopause* 2002 Sep; 9 (5): 354-359.
- Karlberg J, Mattsson LA, Wiklund I. A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995 May; 74 (5): 367-372.
- Land SR, Wickerham DL, Costantino JP et al. Patient-Reported symptoms and Quality of life during treatment with tamoxifene or raloxifene for breast cancer prevention. *JAMA* 2006 June; 295 (23): 2742-2751.
- Meeuwssen I, Samson M, Duursma S, Verhaar H. The influence of tibolone in quality of life in postmenopausal

women. *Maturitas* 2002; 41: 35-43.

- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995 Apr; 21 (3): 189-195.
- Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Mar; 156 (3): 561-565.
- Nelson HD. Assessing benefits and harms of hormone replacement therapy: clinical applications. *JAMA* 2002 Aug 21; 288 (7): 882-884.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *J Am Med Assoc.* 2002; 288: 872-881.
- Rymer J, Morris E. Extract from "Clinical Evidence": Menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516-1519.
- Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Huber JC, Honigsmann H. Measurement of skin thickness by high-frequency ultrasound to objectify the effects of hormone replacement therapy in the perimenopause. *Ultraschall Med.* 2001 Oct; 22 (5): 219-224.
- Schneider HPG. Qualità della vita valutata dalle scale correlate alla menopausa. *Atti del X Congresso Mondiale sulla Menopausa, Berlino 10-14 giugno 2002; 295-299.*
- Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause* 2002; 9: 195-207.
- Sven O. Skouby. EMAS position paper. *Climacteric Medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. Maturitas* 2004; 48: 19-25.
- Slaven L, Lee C. Psychological effects of exercise among adult women: the impact of menopausal status. *Psychol Health* 1994; (9): 297-303.
- Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996 Mar 28; 334 (13): 835-840.
- Thompson B, Hart SA, Durno D. Menopausal age and symptomatology in a general practice. *J Biosoc Sci.* 1973; 5 (1): 71-82.
- Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002; 9: 402-410.
- von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas* 2002; 43: 265-275.
- Wiklund I, Karlberg J, Mattsson L. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy; a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obst Gynecol.* 1993; 168: 824-830.

## Stile di vita

- Blumel JE, Castelo-Branco C, Kerrigan N, Cancelo MJ, Blumel B, Haya J, Flores M, Carvajal MC, Sarra S. Influence of hormone replacement therapy on postmenopausal women's health perception. *Menopause* 2003 May-Jun; 10 (3): 235-240.
- Clinical challenges of perimenopause: Consensus Opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 5-12.
- De Aloysio D et al. Analysis of climacteric syndrome. *Maturitas* 1989 Mar; 11 (1): 43-53.
- Den Tonkelaar I, Seidell JC, van Noord PA. Obesity and fat distribution in relation to hot flashes in Dutch women from the DOM-project. *Maturitas* 1996; 23: 301-305.
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Reame N et al. Relation to demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol.* 2000; 152 (5): 463-473.
- Hu FB, Stampfer M, Manson J et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-537.
- Klinga K, von Holst T, Runnebaum B. Influence of severe obesity on peripheral hormone concentrations in pre- and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 15: 103-112.
- Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl. Acad Sci* 1999; 96: 7047-7052.
- Smith-Warner S, Spigleman D, Yaun S et al. Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279 (7): 535-540.
- The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004 Jan-Feb; 11 (1): 11-33.
- Tice JA, Ettinger B, Ensrud K et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 207-214.

- Utian W, Boggs P. The North American Menopause Society 1998 Menopause Survey. Part I: Postmenopausal women's perceptions about menopause and midlife. *Menopause* 1999; 6 (2): 122-128.
- Wilbur J, Miller AM, Montgomery A, Chandler P. Sociodemographic characteristics, biological factors, and symptom reporting in midlife women. *Menopause* 1998; 5: 43-51.
- Whiteman M, Staropoli C, Langeberg P, Flaws J. Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 264-272.