

SNLG
Regioni **27**

Linee guida
Menopausa

LINEA GUIDA
Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Data di pubblicazione: 2015

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

Settore Consulenza giuridica, partecipazione, ricerca e supporto organismi governo clinico

Katia Belvedere

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Autori

Mario Barresi, fisiatra, Firenze (coordinatore)

Rosanna Abbate, professore di Medicina interna, Università degli studi di Firenze, direttrice Malattie aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze

Sonia Baccetti, direttrice centro Fior di prugna, struttura di riferimento regionale per le MC e la MTC, SOS Medicine complementari e non convenzionali, Azienda sanitaria, Firenze

Angela Maria Becorpi, dirigente medico I livello, dipartimento Attività integrata materno-infantile, ambulatorio Fisiopatologia della menopausa e menopausa oncologica, AOU Careggi, Firenze

Maria Luisa Brandi, professore ordinario di Endocrinologia, Università degli studi di Firenze, dipartimento di Chirurgia e medicina traslazionale

Enrica Bonanni, neurologo, UO Neurologia, AOU Pisana

Vincenzina Bruni, professore ordinario di ostetricia e ginecologia fuori ruolo, Università degli studi di Firenze

Giampaolo Collecchia, medico di Medicina generale, ASL 1, Massa

Cinzia Fatini, Università degli studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze

Fabio Firenzuoli, responsabile centro di Medicina integrativa, struttura di riferimento regionale per la fitoterapia, AOU Careggi, Firenze

Marco Gambacciani, dirigente medico Ginecologia e ostetricia, AOU Pisana

Stefano Luisi, dirigente medico Ginecologia e ostetricia, dipartimento di Medicina molecolare e dello sviluppo, Università degli studi di Siena

Paola Rafanelli, medico di Medicina generale, Firenze

Elio Rossi, responsabile ambulatorio di Omeopatia, struttura di riferimento regionale per l'omeopatia, ASL 2 Lucca

Tommaso Simoncini, dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, divisione di Ginecologia e ostetricia a indirizzo oncologico, AOU Pisana

Zelinda Tredici, medico in formazione specialistica in Ginecologia e ostetricia presso AOU Careggi, Firenze

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione dalla quale non emergono conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione.

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita.

Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi.

L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Presentazione	pag. 5
Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	« 6
Premessa	« 11
Menopausa fisiologica	« 13
Epidemiologia	« 13
Inquadramento diagnostico	« 13
Valutazione FSH	« 15
Estradiolo	« 15
LH e progesterone	« 15
Valutazione della funzione tiroidea	« 15
Androgeni	« 15
DHEAS	« 15
Manifestazioni cliniche	« 16
Bibliografia	« 17
Menopausa precoce	« 19
Definizione	« 19
Epidemiologia	« 19
Cause	« 19
Diagnosi	« 20
Conseguenze su funzione riproduttiva, tratto genitale, apparato scheletrico, funzione sessuale e funzione cognitiva	« 21
Funzione riproduttiva	« 22
Apparato scheletrico	« 22
Profilo CVS (endotelio, profilo lipidico, metabolismo glicidico)	« 22
Attenzione, tono dell'umore e funzione cognitiva	« 22
Risvolti psicologici	« 23
Funzione sessuale	« 23
Bibliografia	« 23
Menopausa iatrogena	« 25
Epidemiologia	« 25
Inquadramento diagnostico	« 25
Inquadramento clinico	« 26
Bibliografia	« 27
Conseguenze metaboliche della menopausa	« 29
Osteoporosi postmenopausale	« 29
Individuazione dei soggetti a rischio	« 29

Farmaci utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella	« 30
Diagnosi bioumorale	« 30
Valutazione del trofismo osseo: tecnica DXA	« 31
Valutazione del trofismo osseo: ultrasonografia	« 31
Individuazione dei soggetti ai quali far eseguire la densitometria ossea	« 31
Monitoraggio dell'indagine densitometrica	« 32
Malattie cardiovascolari	« 33
La situazione in Italia e in Toscana	« 35
Calcolo del rischio	« 35
Carta del rischio cardiovascolare	« 36
Le raccomandazioni dalle linee guida internazionali	« 37
Bibliografia	« 41
Stile di vita	« 43
Introduzione	« 43
Alimentazione	« 43
Calcio e calcoli renali	« 46
Attività fisica	« 47
Bibliografia	« 48
Terapia	« 49
Terapia ormonale sostitutiva	« 49
Presidi terapeutici	« 49
Estrogeni	« 49
Progesterone e progestinici	« 50
La somministrazione intracavitaria di levonorgestrel (LNG)	« 52
Tibolone	« 54
La revisione delle pregresse esperienze terapeutiche	« 55
La selezione delle donne	« 57
<i>Timing</i> d'inizio	« 58
Durata del trattamento	« 59
La scelta della terapia	« 60
Condizioni cliniche da valutare in modo particolare prima di intraprendere la TOS	« 61
La terapia della menopausa precoce	« 62
Il trattamento dell'atrofia vaginale	« 64
Preparati estrogenici	« 64
Trattamenti non ormonali/lubrificanti	« 66
Preparati con fitoestrogeni	« 66
Trattamento laser	« 66
Sintesi dei principi generali per una corretta TOS	« 66
Benefici della TOS	« 67
Potenziali effetti collaterali gravi della terapia ormonale	« 69
Preparati disponibili in commercio per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) ®	« 70
Terapia antiosteoporotica	« 72

Prevenzione dell'osteoporosi	« 72
Attività fisica	« 72
Finalità del trattamento farmacologico e individuazione dei soggetti da trattare	« 74
Calcio e vitamina D	« 75
SERM	« 76
Bisfosfonati	« 77
Denosumab	« 80
Ranelato di stronzio	« 80
Raccomandazioni	« 81
Bibliografia	« 82
L'uso delle medicine complementari nella menopausa fisiologica e iatrogena	« 85
Epidemiologia	« 85
Agopuntura e medicina tradizionale cinese (MTC)	« 86
Definizione, effetti avversi e meccanismi di azione	« 86
Efficacia dell'agopuntura nel trattamento dei disturbi della menopausa	« 88
Qualità della vita	« 91
Conclusioni	« 91
Fitoterapia e menopausa	« 92
Fitoestrogeni e <i>turnover</i> osseo	« 93
Fitoestrogeni e disturbi vasomotori e dell'umore	« 93
Piante medicinali a base di isoflavoni	« 94
Omeopatia	« 95
Effetti avversi e interazioni	« 95
L'omeopatia per i sintomi secondari della menopausa	« 96
Conclusioni	« 98
Bibliografia	« 98

Premessa

Negli ultimi anni si è assistito a un rinnovato interesse per questo periodo della vita della donna, in una rivisitazione delle sue caratteristiche tra i rapidi cambiamenti dello *status* endocrino e le sfumate modificazioni legate all'età, nel contesto di un tumultuoso cambiamento culturale che vede per la donna nuovi ruoli, non disgiunti da quelli tradizionali.

E' sembrato corretto rileggere il percorso clinico della menopausa fisiologica e di una condizione particolare, la menopausa precoce, quest'ultima alla luce delle specifiche acquisizioni degli ultimi anni. Sono sempre più numerose le informazioni genetiche su alterazioni cromosomiche, su mutazioni di geni locati sul cromosoma X, su difetti autosomici; sono emergenti i dati sulla contaminazione dell'ambiente e sempre più numerosi i casi di menopausa iatrogena per l'aumentata sopravvivenza dopo il trattamento di neoplasie ginecologiche e non.

Vi è necessità, inoltre, di affrontare con maggior sistematicità le problematiche immunologiche. Alla luce delle possibili ripercussioni metaboliche che età e carenza estrogenica comportano (patologia cardiovascolare e riduzione del contenuto minerale osseo), anche nella menopausa cosiddetta fisiologica si è ritenuto importante affrontare il tema dello stile di vita, inteso come corretta alimentazione, attività fisica, rinuncia al fumo e all'abuso di alcol.

La menopausa può rappresentare il momento nella vita della donna in cui valutare il suo profilo di rischio cardiovascolare; è ben noto, infatti, che il rischio di malattia cardiovascolare aumenta con l'età e che la crescita diventa esponenziale negli anni che seguono la menopausa. E', poi, importante la stima del rischio osteoporotico per un progetto di prevenzione (stile di vita, correzione dell'apporto di calcio e vitamina D) in soggetti ancora a basso rischio di frattura o per la definizione della soglia d'intervento farmacologico da calibrare su età, valore densitometrico e fattori di rischio clinico. Non ultima, è necessaria una puntualizzazione sulla terapia ormonale sostitutiva (sistemica o topica) più di 10 anni dopo la pubblicazione del primo lavoro della *Women Health Initiative* (WHI), lo studio condotto negli USA in donne dai 50 ai 79 anni trattate con estrogeni coniugati (0,625 mg) e MAP (5 mg), programmato per 8 anni di durata e terminato dopo 6 anni e mezzo per presunto aumento di rischio cardiovascolare e mammario. La rivisitazione dei dati WHI, in relazione a una precisa caratterizzazione della paziente (per età, sintomatologia da carenza di ormoni ovarici, presenza di fattori di rischio metabolici e oncologici) e una puntualizzazione dei presidi terapeutici disponibili (con dosi, schemi, vie di somministrazione, tempi e durata d'uso) permette, ora, di proporre più precise linee terapeutiche.

Non si può eludere la trattazione delle medicine complementari, dall'agopuntura (e medicina tradizionale cinese) alla fitoterapia, all'omeopatia.

Infine, un invito da parte di tutto il gruppo "Linee Guida Menopausa 2014" a seguire con partecipata attenzione questa donna che ha sicuramente perso importanti privilegi biologici, che percepisce le modificazioni talora rilevanti della propria immagine corporea, che è a maggior rischio metabolico, che ha in buona parte perduto l'effetto neuroprotettivo e neurotrofico estrogeno correlato e che deve proseguire la sua strada o iniziare un percorso nuovo facendo, inevitabilmente, il punto sul suo vissuto affettivo e sociale.

Menopausa fisiologica

Epidemiologia

Dati internazionali definiscono i 51,4 anni come l'età media della menopausa nella popolazione caucasica (Gold 2001); in Italia, l'età media alla menopausa naturale è 50,8 anni.

Circa l'1% delle donne ha una menopausa spontanea prima dei 40 anni (*Premature Ovarian Insufficiency*, POI) e il 10% tra i 40 e i 45 anni. Inoltre, circa il 15% va incontro a menopausa chirurgica a un'età media di 42 anni (Progetto Menopausa Italia 2005). Fra le donne di età inferiore ai 40 anni, il 3,4-4,5% ha una menopausa su base iatrogena, conseguente a interventi chirurgici, terapia farmacologica o radiante.

Vari fattori influenzano l'età alla menopausa: genetici, secondo molti studi anche riproduttivi, etnici e di stile di vita (il fumo di sigaretta tende ad anticiparla di 1,5-2 anni). Studi prospettici e multietnici evidenziano che la menopausa spontanea insorge più precocemente nelle donne ispaniche, più tardivamente nelle giapponesi, mentre nelle donne afro-americane si colloca intorno ai 49,3 anni e nella popolazione peruviana e Maya, nonostante l'elevata parità, fra i 45 e i 47 anni (Bromberger 1997, Henderson 2008).

Inquadramento diagnostico

Viene definita menopausa la cessazione dei cicli mestruali per esaurimento della funzione follicolare ovarica (linee guida AGOI 2007). Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), la menopausa (spontanea) è diagnosticata retrospettivamente dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea (per la quale non sia stata evidenziata un'altra causa fisiologica o patologica). In realtà, il quadro clinico e ormonale della donna in questa fase è caratterizzato da una serie di progressive modificazioni che iniziano negli ultimi anni del periodo riproduttivo. Nel 2001 lo Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), ha proposto una nomenclatura dei vari stadi dell'età riproduttiva, poi riaggiornata nel 2011 dallo Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (Harlow 2012) (vedi la tabella 1 a pagina 14):

- stadio riproduttivo iniziale (stadio -5): fase caratterizzata da cicli mestruali che possono avere caratteristiche da variabili a regolari;
- stadio riproduttivo "al picco" (stadio -4): cicli mestruali regolari e massima capacità riproduttiva della donna;
- stadio riproduttivo tardivo (stadio -3): è il periodo in cui la capacità di fecondazione inizia a ridursi, diviso in 2 sottostadi, -3b e -3a. Nel -3b, i cicli mestruali rimangono regolari, FSH rimane stabile, ma AMH e conta dei follicoli antrali si riducono. Nel -3a i cicli mestruali iniziano a diventare irregolari, FSH aumenta, AMH e conta dei follicoli antrali si riducono molto;
- transizione menopausale iniziale (stadio -2): incrementata variabilità nella lunghezza dei cicli mestruali, FSH elevato con valori fluttuanti, AMH e conta dei follicoli antrali molto bassa;
- transizione menopausale tardiva (stadio -1): cicli mestruali irregolari con periodi di amenorrea anche di 60 giorni o più, FSH elevato (>25 IU/L), sintomi vasomotori. Tale stadio può avere una durata di 1-3 anni;
- post-menopausa iniziale (stadio +1a,+1b,+1c): lo stadio +1a definisce la fine dei 12 mesi di amenorrea richiesti per parlare di menopausa, lo stadio +1b include l'ultima parte dei rapidi

cambiamenti che interessano FSH ed estradiolo, in cui prevale la sintomatologia vasomotoria. Lo stadio +1c rappresenta la fase di stabilizzazione degli alti valori di FSH e dei bassi valori di estradiolo;

- post-menopausa tardiva (stadio +2): i sintomi predominanti diventano quelli associati all'atrofia urogenitale.

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

Tabella 1. Stadi dall'età riproduttiva alla postmenopausa (STRAW)

	Menarca ↓					Ultima mestruazione ↓				
stadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
terminologia	stato riproduttivo				transizione menopausale		postmenopausa			
	iniziale	picco	tardivo		iniziale	tardivo	iniziale			tardivo
					perimenopausa					
durata	variabile				variabile	1-3 anni	2 anni (1+1)	3-6 anni	tempo rimanente	
criteri principali										
ciclo mestruale	da variabile a regolare	regolare	regolare	piccoli cambiamenti in lunghezza flusso	lunghezza variabile anche ≥7 giorni	intervalli di amenorrea ≥60 giorni				
criteri aggiuntivi										
endocrini			basso	variabile	variabile	>25 UI/L	variabile	stabile		
FSH			basso	basso	basso	basso	basso	molto		
AMH								basso		
inibina B			basso	basso	basso	basso	basso	molto		
								basso		
follicoli antrali			ridotti	ridotti	ridotti	ridotto	molto ridotti	molto ridotti		
caratteristiche descrittive										
sintomi						probabili sintomi vasomotori	più probabili sintomi vasomotori			incremento dei sintomi di atrofia urogenitale

Valutazione FSH

Il valore di FSH, 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 misurazioni ripetute.

La sua misurazione può essere utile per avere un orientamento sulla residua capacità riproduttiva dell'ovaio: un elevato valore in fase follicolare precoce pone la donna nel periodo riproduttivo tardo.

Se la donna sta usando un contraccettivo orale, la valutazione deve essere eseguita diverse settimane dopo che l'ha sospeso. L'associazione del valore di FSH e di uno di estradiolo <20 pg/ml o del 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.

LH e progesterone

In perimenopausa e in menopausa hanno limitato valore diagnostico, se usati come singoli test. LH si eleva più tardivamente rispetto a FSH e i livelli di progesterone possono essere alterati nei frequenti cicli anovulatori: il loro dosaggio non è di alcuna utilità nella diagnostica dello stato menopausale.

Valutazione della funzione tiroidea

Può essere utile nelle donne che hanno irregolarità del ciclo e/o vampate di calore in perimenopausa.

Androgeni

La misura del testosterone (meglio valutare la biodisponibilità: testosterone totale e quota libera) è di relativa utilità clinica, anche nei casi in cui è riferita una riduzione della libido e del desiderio sessuale (e sono escluse altre cause), per la difficoltà di conoscere i valori di base premenopausa della singola donna e per la consapevolezza che i disturbi della sfera sessuale non sempre presentano una correlazione stretta con i livelli degli androgeni circolanti.

DHEAS

Il deidroepiandrosterone è un intermediario della sintesi degli ormoni sessuali e un indicatore della produzione surrenalica di androgeni.

La sua determinazione può essere utile in caso si sospetti un deficit di produzione.

Manifestazioni cliniche

Secondo i dati del Progetto Menopausa Italia (studio epidemiologico prospettico osservazionale), nelle donne italiane afferenti ai Centri per la menopausa, i sintomi climaterici hanno una diversa prevalenza:

- vasomotori: 50%;
- disturbi dell'umore, del sonno e della memoria: 45%;
- irritabilità: 50%;
- cefalea: 35%;
- disturbi urinari: 25% (vedi la tabella 2 a pagina 17).

Vari fattori influenzano la frequenza e l'intensità della sintomatologia climaterica: difficoltà socio-economiche, elevato BMI, fumo e menopausa indotta aumentano il rischio di sintomi vasomotori, mentre la parità è associata a più frequenti sintomi urinari e psicologici. L'intensità e la frequenza delle manifestazioni cliniche variano, inoltre, nelle varie fasi del periodo menopausale: sintomi vasomotori risultano più intensi durante la fase di transizione menopausale tardiva e l'inizio della postmenopausa, con una prevalenza compresa fra 60 e 80%; i disturbi del sonno si presentano nel 32-40% nella fase iniziale della transizione menopausale, incrementando, fino al 45% nella postmenopausa; disturbi vaginali e urinari sono più frequenti nella postmenopausa, con una prevalenza 3 anni dopo la menopausa del 47% e del 14% rispettivamente (Woods 2005). Più del 60% delle donne in peri-postmenopausa presenta un declino di almeno uno degli aspetti della sfera sessuale (desiderio, frequenza dei rapporti, capacità di raggiungere l'orgasmo e soddisfazione) (Larsen 2002; Abdullah 2006; Sarti 2010). Tutti i sintomi menopausali, eccetto quelli cognitivi, sembrano meno comuni nelle popolazioni giapponese e cinese rispetto a quella caucasica non ispanica; le donne afro-americane presentano minori disturbi urinari e del sonno, ma più intensi sintomi vasomotori e secchezza vaginale rispetto alle donne caucasiche (Gold 2000 e 2006). La carenza estrogenica caratteristica della menopausa tende, in associazione con l'avanzare dell'età, ad aumentare il rischio di sviluppare osteoporosi e patologie cardiovascolari. Dati italiani evidenziano, infatti, la presenza di osteoporosi nel 32% delle donne di età compresa fra i 60 e i 69 anni e nel 45% delle donne fra i 70 e i 79 anni (Adami 2003). Fra le donne italiane in menopausa, circa il 45% è iperteso, il 36% presenta ipercolesterolemia, il 30% è obeso e il 39% in sovrappeso, il 12% diabetico e il 32% è affetto da sindrome metabolica; inoltre, il 18% fuma in media 13 sigarette al giorno e circa il 48% non svolge attività fisica durante il tempo libero (Progetto Cuore ISS, 1998-2002). Dato questo quadro metabolico, è bene definire il rischio cardiovascolare della donna in menopausa valutandone lo stile di vita e misurandone la pressione arteriosa e i seguenti parametri ematochimici:

- FSH;
- colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi;
- glicemia.

Tabella 2. Prevalenza di sintomi climaterici d'intensità moderata-grave nelle donne afferenti al Progetto Menopausa Italia

Sintomo	% donne affette
vampate/sudorazioni	30,9%-22,9%
disturbi dell'umore	44,9%
disturbi del sonno	47%
difficoltà di concentrazione e memoria	45,2%
irritabilità	50,6%
cefalea	35,5%
sintomatologia urinaria	27,4%

Bibliografia

- Abdullah RT et al. Surviving cancer, saving fertility: the promise of cryopreservation. *Sexuality Reproduction and Menopause* 2006; 4: 7-12.
- Adami S et al. ESOPPO Epidemiological study on the prevalence of osteoporosis. The effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPPO study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 198-207.
- Bromberger JT et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 124-33.
- Donati S et al. *Epidemiologi e Sanità Pubblica. Progetto "Con me": conoscere la menopausa. Rapporti ISTISAN 12/27, ISSN 2012.*
- Gold EB et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463-73.
- Gold EB et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J of Public Health* 2006; 96: 1226-35.
- Gold EB et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 865.
- Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia, AOGOI (2005). *Il Progetto Menopausa Italia: dati epidemiologici Italiani. ATTI della Società Italiana Ginecologia e Ostetricia - Volume LXXXI.*
- Harlow S et al. Executive summery of the stage of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 19: 387-95.
- Henderson KD et al. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1287.
- Larsen EC et al. Reduced ovarian function in long term survivors of radiation and chemotherapy treated childhood cancer. *I Clin Endocrinol Metab* 2002; 88: 5307-14.
- Linee guida AOGOI 2007. *Raccomandazioni clinico-pratiche in peri-postmenopausa e terza età. Progetto Cuore ISS. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari, 1998-2002.*

- Sarti D et al. Correlates of sexual functioning in Italian menopausal women. *Climateric* 2010; 13: 447-56.
- Tenenhouse A et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11: 897-904.
- Woods NF et al. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J of Medicine* 2005; 118: S14-24.

Menopausa precoce

Definizione

E' la cessazione della funzione ovarica in donne di età compresa tra i 40 e 45 anni, caratterizzata da amenorrea ipergonadotropa della durata non inferiore a 4 mesi, con aumento dei livelli di FSH generalmente >30-40 IU/L e riduzione dei livelli di E2 (<50 pg/ml) controllati in almeno 2 valutazioni, eseguite a distanza di un mese.

Alcuni autori pongono come limite per la definizione di menopausa precoce (in inglese, *premature* o *early*) l'età <40 anni (Shah 2014); il termine più frequentemente usato oggi per definire questa condizione, che può prendere inizio da pochi anni dopo il menarca ai 40 anni, è *premature ovarian insufficiency* (POI) a sostituzione del termine precedentemente usato *premature ovarian failure* (POF) che esprimeva troppo drasticamente un'irreversibilità della condizione non presente in tutti i casi e nei primi anni dall'instaurarsi dell'amenorrea.

Epidemiologia

Circa il 10% delle donne ha una menopausa precoce (tra i 40 e i 45 anni); il 15% va incontro a menopausa chirurgica a una età media di 42 anni; l'1% di donne di età <40 anni, lo 0,1 % di donne di età <30 anni e lo 0,01% di donne di età <20 anni vanno incontro a una insufficienza ovarica prematura.

Cause

Alterazioni cromosomiche e genetiche, forme familiari:

- alterazioni cromosomiche;
- mutazione di geni locati su cromosoma X;
- mutazione di geni locati su autosomi;
- alcune sindromi e/o malattie particolari:
 - sindrome DiGeorge con delezione di una piccola parte del cromosoma 22 in posizione q11.2 (1 caso su 4.000);
 - distrofia miotonica di Steinert (DMPK), malattia multisistemica, rara (1 caso su 8.000) che colpisce la muscolatura scheletrica e diversi altri apparati, tra cui le gonadi; il gene responsabile della malattia è locato sul cromosoma 19.

Va rilevato che la maggioranza degli studi si riferisce a donne di età inferiore ai 40 anni (POI), in cui la frequenza del danno ovarico è 4-9 volte superiore se vi sono familiari con la stessa condizione; il rischio aumenta se la familiare è di primo grado o se sono affette più di due (Persani 2009, Knauff 2011, Kokcu 2012).

Cause iatrogene (vedi capitolo menopausa iatrogena):

- impiego di farmaci antineoplastici e agenti alchilanti;
- radioterapia con soglia di 4.500-5.000 rad (importanza del sito d'irradiazione e dell'età della donna);

- procedure chirurgiche (annessiectomia bilaterale con o senza isterectomia, interventi invasivi per patologia ovarica benigna, embolizzazione arterie uterine);
- chirurgia ovarica per la presenza di endometriosi (Coccia 2011), anche se nelle pazienti con endometriosi non sottoposte a intervento si evidenzia comunque una più giovane età alla menopausa (45,1 anni). Non è ancora stato chiarito come la sola endometriosi possa influenzare l'età alla menopausa (Mier-Cabrera 2010).

Patologie autoimmuni (Falorni 2012), in un quadro di:

- sindrome polighiandolare autoimmune;
- sindrome di Sjogren;
- miastenia grave;
- artrite reumatoide;
- lupus eritematoso sistemico;
- diabete mellito di tipo 1;
- celiachia;
- patologia tiroidea (ipotiroidismo);
- morbo di Addison.

Alterazioni metaboliche:

- galattosemia;
- emocromatosi.

Cause infettive, virali, batteriche, protozoarie (in particolare pazienti con infezione da HIV (Ohl 2010):

- parotite complicata da ovarite (Jin 2012);
- infezione da citomegalovirus in pazienti immunocompromesse (dati sperimentali su topo) (Hoek 1997, O'Leary 2008);
- tubercolosi pelvica (Namavar Jahromi 2001, Malhotra 2012).

Forme idiopatiche (o meglio cause non identificabili) nel 65% dei casi (Woad 2006).

Fattori di rischio:

- contaminanti ambientali (idrocarburi, VCD, PFC) (Knox 2011);
- fumo (Hayatbakhsh 2012);
- epilessia (Klein 2001, Pennel 2009);
- endometriosi.

Diagnosi

Anamnesi familiare: storia ostetrica e ginecologica, patologie pregresse su base sia genetica sia autoimmune.

Anamnesi personale generale (relativa a patologie con possibili ripercussioni sulla funzione ovarica) e ginecologica (alterazioni del ciclo mestruale, pregresse gravidanze, sintomi vasomotori che possono comparire molto prima delle irregolarità mestruali).

Esame obiettivo generale: valutazione dei parametri auxologici per eventuali dimorfismi, tra cui

l'altezza (significativa per possibile anomalia genetica se <150 cm; il dato ha importanza maggiore se presente aumento della pigmentazione cutanea e delle mucose, alopecia areata e candidosi ricorrenti che possono rappresentare segni clinici di patologia autoimmune frequentemente associata a POI).

Valutazione endocrina ed ecografica:

- dosaggio FSH (l'eventuale aumento va confermato in almeno due successive valutazioni);
- dosaggio ormone antimulleriano (AMH), rilasciato dai follicoli in via di sviluppo, che può dare una più accurata misura del *pool* follicolare: i suoi livelli sono correlati al numero di follicoli antrali, indipendentemente dal ciclo;
- ecografia per valutazione della riserva ovarica (rilievo del *pool* di follicoli preantrali e antrali).

Counselling genetico:

- analisi cromosomica *standard* per evidenziare alterazioni numeriche (anche mosaicismi e alterazioni strutturali generalmente localizzate a livello del cromosoma X);
- analisi FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) con alfoide del cromosoma X per la ricerca di bassi mosaicismi;
- analisi molecolari per la ricerca premutazione gene FMRI associata a sindrome X fragile (13-26% premutazione nelle pazienti POF vs 3-12% nella popolazione generale) e altre premutazioni.

Valutazione immunologica: *screening* per poliendocrinopatie, ove presente anamnesi familiare e personale positive per autoimmunità:

- Ab vs ovaio, Ab vs corticosurrene;
- Ab vs tireoperossidasi, Ab vs recettore TSH, Ab vs PTH;
- Ab vs cellule parietali, Ab vs isole pancreatiche;
- Ab vs transglutaminasi e vs endomisio, eventualmente vs gliadina;
- Ab vs Gad65.

Se si sospetta un deficit surrenalico, è necessaria una valutazione completa della funzione surrenalica. E' possibile rilevare un'associazione di patologie su base immunologica.

Va detto che la diagnosi eziopatogenetica non è indispensabile per l'eventuale terapia ormonale sostitutiva, purché siano rispettate le controindicazioni al suo uso.

Conseguenze su funzione riproduttiva, tratto genitale, apparato scheletrico, funzione sessuale e funzione cognitiva

In oltre il 70 % dei casi d'insufficienza ovarica prematura (considerando complessivamente, quindi, tutti i casi di danno ovarico precoce e non solo quelli a insorgenza >40 anni, che definiscono la menopausa precoce), l'amenorrea secondaria insorge dopo un periodo più o meno lungo di cicli mestruali regolari, talora dopo la sospensione di un trattamento ormonale contraccettivo o subito dopo una gravidanza o dopo un periodo di irregolarità mestruale; nel 10 % dei casi, insorge come amenorrea primaria ovviamente ipergonadotropa.

Le varie espressioni cliniche della patologia di base hanno un denominatore comune: lo stato di ipoestrogenismo conseguente alla carenza follicolare, cui consegue progressiva ipotrofia delle mucose vulvovaginali, osteopenia e osteoporosi, aumentato rischio di patologia cardiovascolare, riduzione della libido.

La diminuzione dell'autostima è generalmente indotta soprattutto dal danno alla funzione riproduttiva. Anche la produzione androgenica è ridotta; non sono ancora completamente definite le implicazioni del deficit androgenico.

Funzione riproduttiva

Il danno ovarico è espresso dall'aumento di livelli di FSH e dalla riduzione dei livelli di AMH, talora indosabile. Nel 50% dei casi può essere presente una residua funzione ovarica, scarsamente prevedibile con i dati clinici, con gravidanze inattese nel 10 % dei casi.

Apparato scheletrico

La POI è fattore di rischio per osteoporosi (Amarante 2011): alla diagnosi, il 3,6 % delle donne amenorroiche già presenta osteoporosi, il 25,9% osteopenia. La carenza estrogenica ha un'azione diretta sul *turnover* osseo: dati su pazienti in menopausa fisiologica evidenziano che i bassi livelli di estradiolo endogeno sono predittivi di possibili fratture vertebrali, indipendentemente da altri fattori di rischio (Finigan 2012). La POI in età evolutiva, da cause sia genetiche sia oncologiche (chirurgia, radioterapia del tratto genitale inferiore, chemioterapia) può avere effetti negativi ancora più rilevanti sulle condizioni dell'osso, arrestando la formazione del picco di massa ossea.

Profilo CVS (endotelio, profilo lipidico, metabolismo glicidico)

Si stima un incremento di rischio di patologia cardiaca ischemica dell'80% in donne con menopausa prima dei 40 anni rispetto a donne con menopausa tra 49 e 55 anni. Aumenta il rischio di scompenso cardiaco anche in donne con menopausa non chirurgica tra i 40 e 45 anni rispetto alle donne con menopausa tra 50 e 54 anni (HR 1,41; IC al 95% da 1,09 a 1,47). Il fumo è fattore aggravante (Rahman 2014). Un deterioramento della funzione endoteliale è comunque presente anche nelle fasi iniziali della menopausa (perimenopausa) in relazione alla perdita della funzione ovarica e al deficit estrogenico associato (Kalantaridou 2004, Moreau 2012). Ampi studi come il Danish Nurse Cohort Study (Lidegaard 2006) e il Nurses'Health Study (Parker 2009) avevano già rilevato, nella POI, un aumentato rischio di patologia coronarica.

In modelli animali (primati) con alterazioni della funzione ovarica è stata dimostrata una progressione dei processi arteriosclerotici. Nella donna, la POI ha effetti negativi sul metabolismo glicidico (Corrigan 2006) e lipidico (Knauff 2008), un aumentato rischio di sindrome metabolica e di ictus ischemico (Rocca 2012). In donne con artrite reumatoide e menopausa precoce aumenta ulteriormente il rischio di sviluppare patologia cardiovascolare (HR 1,56; IC al 95% da 1,08 a 2,26) (Pfeifer 2014).

La POI chirurgica sembra essere associata a un rischio maggiore rispetto alle altre forme.

Attenzione, tono dell'umore e funzione cognitiva

La cessazione della funzione ovarica a 40 anni o prima (sia essa chirurgica o naturale) peggiora la fluidità del linguaggio e la memoria visiva (Ryan 2014). L'ovariectomia premenopausale aumenta il rischio di morbo di Parkinson e danneggia la funzione cognitiva (Rocca 2008).

Risvolti psicologici

Prevale una ridotta autostima anche in donne che hanno già portato a termine una gravidanza (Orsan 2008); vi è necessità, quindi, di ridurre i tempi della diagnosi, ottimizzare il colloquio medico-paziente nella comunicazione della diagnosi e nella personalizzazione della terapia.

Funzione sessuale

Il deficit estrogenico caratterizza la POI, ma anche le concentrazioni di testosterone totale sono ridotte nelle POI sia spontanee sia chirurgiche (Jansenn 2012). La caduta dei livelli di questi steroidi ha un impatto negativo sul benessere sessuale, con riduzione del desiderio, minor frequenza dei rapporti sessuali, dolore durante il coito. L'età alla diagnosi gioca un ruolo importante; le donne con POF a inizio precoce hanno più probabilità di sviluppare un complesso disagio psicosexuale (Graziottin 2004).

In particolare, le donne sottoposte a ovariectomia bilaterale precoce sono ad aumentato rischio di effetti negativi su cuore, osso, tono dell'umore, capacità cognitive e sessualità. La terapia ormonale sostitutiva può annullare alcuni effetti negativi (**prova di livello II**) (Santen 2010).

Bibliografia

- Amarante F et al. Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2011; 44: 78-83.
- Coccia ME et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011; 26: 3000-07.
- Donati Sarti C et al. Documento congiunto SIGITE-SIM 2013. Gestione del trattamento ormonale sostitutivo nella donna in menopausa. *Giorn It Ost Gin* 2013; 35: 389-96.
- Falorni A et al. Progressive decline of residual follicle pool after clinical diagnosis of autoimmune ovarian insufficiency. *Clinical Endocrinology* 2012; 77: 453-58.
- Finigan J et al. Endogenous estradiol and the risk of incident fracture in postmenopausal women: The OPUS Study. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 59-68.
- Graziottin A et al. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004; 11: 766-77.
- Jansenn I et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 405-19.
- Hayatbakhsh MR et al. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas* 2012; 72: 346-52.
- Hoek A et al. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107-34.
- Kalantaridou SN et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3907-13.
- Knauf EAH et al. Copy number variants on the X chromosome in women with primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 1584-88.
- Kokcu A et al. A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors. *Arch Ginecol Ostet* 2012; 286: 1283-39.

- Malhotra N et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 117: 40-44.
- Moreau KL Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4692-700.
- Namavar Jahromi B et al. Female genital tuberculosis and infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 75: 269-72.
- O'Leary S et al. Immunization with recombinant murine cytomegalovirus expressing murine zona pellucida causes permanent infertility in BALB/c mice due to follicle depletion and ovulation failure. *Biology of Reproduction* 2008; 79: 849-60.
- Ohl J et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 2010; 38: 313-17.
- Pennel PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 941.
- Pfeifer EC et al. The influence of early menopause on cardiovascular risk in women with rheumatoid arthritis. *J Reumathol* 2014; 41: 1270-75.
- Persani L et al. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2009; 33: 35-41.
- Rahman I et al. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause* 2015; 22: 12-16.
- Ryan J et al. Impact of premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014; doi:10.1111/1471-0528.12828.
- Santen RJ et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: S1-66.
- Shamilova NN et al. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 617-22.
- Woad KJ et al. The genetic basis of premature ovarian failure. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46: 242-44.

Menopausa iatrogena

Epidemiologia

Secondo i dati del Progetto Menopausa Italia, raccolti dai centri dell'AOGOI, circa il 15% delle donne italiane va incontro a menopausa chirurgica a un'età media di 42 anni. Fra le donne di età inferiore ai 40 anni, il 3,4-4,5% ha una menopausa su base iatrogena conseguente a interventi chirurgici, terapia farmacologica o radiante (Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia 2005).

Inquadramento diagnostico

Si definisce menopausa iatrogena la cessazione del ciclo mestruale indotta da trattamenti farmacologici, radianti o chirurgici.

Chemioterapia: i trattamenti chemioterapici (per neoplasia mammaria, ma anche per linfomi, leucemie o per altre forme di tumore) possono portare ad amenorrea temporanea o alla riduzione della riserva ovarica con menopausa prima dei 40 anni. E' stato osservato che l'entità del danno iatrogeno a livello ovarico dipende dal tipo di farmaco utilizzato, dalla sua dose cumulativa e dall'età della paziente. Gli agenti alchilanti (il cui principale rappresentante è ciclofosfamide) sono i farmaci antiblastici più frequentemente associati al danno ovarico; la ciclofosfamide, infatti, interferisce con il ciclo cellulare sia in fase attiva sia a riposo, poiché non è un chemioterapico ciclo specifico e non richiede una proliferazione cellulare per esplicare la sua azione citotossica (Epstein 1990).

Altrettanto noto è l'effetto negativo sul ciclo mestruale di carboplatino e cisplatino, mentre un più basso rischio è associato all'utilizzo di metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina e bleomicina.

I regimi terapeutici per il trattamento del linfoma di Hodgkin hanno una tossicità riproduttiva variabile: la combinazione di doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) è associata a una bassa incidenza d'insufficienza ovarica post terapia. Una recente metanalisi ha concluso che l'utilizzo di GnRH agonisti protegge la funzione ovarica durante la chemioterapia per il linfoma (Yaoyao 2013).

Nelle pazienti con tumore al seno, i due schemi terapeutici maggiormente utilizzati sono ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluorouracile (CMF) e doxorubicina più ciclofosfamide (AC); in letteratura, il rischio maggiore di danno ovarico sembra correlato allo schema terapeutico CMF. Le donne più giovani sembrano a minor rischio di andare incontro ad amenorrea; qualora la sviluppano, essa è, nell'80% dei casi, reversibile. Nelle donne di età superiore ai 40 anni, l'amenorrea è, invece, comune e, nel 95% dei casi, irreversibile. L'ormone anti-mulleriano (AMH), *marker* di riserva ovarica, si riduce rapidamente durante la chemioterapia ed è, quindi, molto utile per valutarne la tossicità ovarica (Gracia 2012).

Terapia radiante: nelle pazienti sottoposte a radioterapia, i fattori che determinano la suscettibilità dell'ovaio sono la dose complessiva di radiazioni, il suo frazionamento e l'età della paziente. Alcuni autori hanno calcolato che la dose di terapia radiante che può determinare un'immediata e permanente disfunzione ovarica nel 97,5% delle pazienti, è di 20,3 Gy alla nascita, 18,4 Gy all'età di 10 anni, 16,5 Gy a 20 anni e 14,3 Gy a 30 anni (Wallace 2005). E' possibile un danno

ovarico anche da trattamento radioterapico sopradiaframmatico (che non interessa, quindi, la regione pelvica) per un meccanismo di tipo autoimmune (Wallace 2003). Nelle giovani donne, la radioterapia può causare un'amenorrea transitoria che si risolve in 6-18 mesi, dopo il reclutamento e lo sviluppo di una nuova corte di follicoli primari.

Trattamento chirurgico: interventi di asportazione bilaterale delle ovaie o che determinano un danno irreversibile sul patrimonio follicolare, comportano amenorrea permanente. Fra le cause di possibile menopausa chirurgica vanno annoverati gli interventi per endometriosi ovarica. L'endometriosi interessa il 6-10% delle donne in età riproduttiva, con presenza di endometrioma ovarico nel 17-44% dei casi e interessamento bilaterale delle ovaie nel 19-28% delle pazienti. Secondo dati italiani, l'età media della menopausa nelle donne sottoposte a intervento chirurgico per endometriosi è significativamente più bassa rispetto a quella della popolazione italiana di riferimento ($45,3 \pm 4,3$ anni *vs* $51,2 \pm 3,8$); in particolare, in pazienti sottoposte a intervento per endometrioma bilaterale è stata osservata un'età alla menopausa ancora più bassa ($42,1 \pm 5,1$ anni) (Coccia 2011).

Inquadramento clinico

Il rapido cambiamento ormonale indotto dalle terapie chirurgiche, radianti o farmacologiche (in particolare, il marcato ipoestrogenismo) causa significative ripercussioni a breve, medio e lungo termine sulla vita della donna con patologia oncologica, con sintomi di solito più gravi, frequenti e precoci rispetto a quelli delle pazienti con menopausa spontanea e che si embricano con le ripercussioni psico-fisiche della patologia neoplastica. Il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari è aumentato sia dalla patologia neoplastica stessa sia dalle concomitanti terapie ormonali, radianti e antiblastiche alle quali sono sottoposte. Anche la densità minerale ossea viene influenzata, con maggior rischio di osteopenia e osteoporosi, determinato dalla neoplasia stessa e da chemioterapia, radioterapia e terapie cortisoniche, spesso associate al trattamento anti-neoplastico. Attenzione particolare è da porre alle pazienti molto giovani, che, per neoplasie e trattamenti relativi, vanno incontro ad amenorrea primaria o secondaria prima di aver completato la crescita staturale e il picco di massa ossea.

Sull'impiego della terapia ormonale sostitutiva in pazienti con precedenti tumori ginecologici esistono studi limitati e, spesso, non conclusivi.

Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è una controindicazione assoluta all'impiego di estrogeni e progestinici, per il rischio di attivare o accelerare la crescita di micrometastasi occulte o di favorire lo sviluppo di un secondo tumore.

Nel 2006, Ayhan ha pubblicato uno studio caso-controllo per valutare l'effetto di un regime terapeutico continuativo giornaliero con estrogeni (0,625 mg di estrogeni coniugati equini) e 2,5 mg di medrossiprogesterone acetato, dopo trattamento chirurgico per carcinoma endometriale. La terapia ormonale, iniziata 4-8 settimane dopo l'intervento e durata in media 49 mesi, non ha comportato un aumento del tasso di recidiva. Al momento, non sono, però, disponibili dati conclusivi da cui trarre raccomandazioni specifiche per l'utilizzo della TOS in pazienti con carcinoma dell'endometrio.

I leiomioidi non sono considerati ormono-sensibili, mentre i carcinosarcomi sono considerati una variante indifferenziata dei carcinomi endometriali; non vi sono dati disponibili sulla sicurezza della TOS in queste pazienti. Vi è una controindicazione assoluta all'uso degli estrogeni dopo

trattamento per sarcoma dello stroma endometriale di basso grado, neoplasia dotata di recettori per gli estrogeni.

Uno studio su pazienti con carcinoma ovarico in stadio I-III, trattate con terapia ormonale sostitutiva (estradiolo 2 mg e noretisterone acetato 1 mg) e pazienti che invece non assumevano terapia sostitutiva, ha rilevato un intervallo libero da malattia e un tasso di sopravvivenza sovrapponibile nei due gruppi (Ursic-Vrscaj 2001). Allo stato attuale, non è presente alcun motivo per negare la TOS alle pazienti trattate per carcinoma ovarico, indipendentemente dallo studio tumorale, fatta eccezione per le donne portatrici di cancro endometriode dell'ovaio. I tumori germinali dell'ovaio colpiscono, in genere, donne giovani e sono spesso trattati con chirurgia conservativa ai fini di preservare la fertilità. Nei casi in cui il trattamento chemioterapico abbia determinato un deficit ovarico precoce, non vi è motivo di negare la terapia sostitutiva.

La terapia ormonale è, invece, controindicata nei tumori a cellule della granulosa, che sono ormono-sensibili.

La somministrazione di terapia ormonale non è generalmente negata alle pazienti sottoposte a intervento per carcinoma squamoso della cervice uterina che lamentano disturbi menopausali. La terapia ormonale è, invece, controindicata nelle pazienti con adenocarcinoma cervicale.

Non esistono in letteratura studi epidemiologici che dimostrino una correlazione tra l'uso di ormoni e l'incidenza di neoplasia a livello di vagina e vulva (Guidozzi 2013).

Nelle pazienti giovani, la preservazione della fertilità (e quindi la prevenzione dell'insufficienza ovarica) è un aspetto assistenziale rilevante (linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, 2013); essa può essere ottenuta con :

- soppressione ovarica: la tossicità della chemioterapia può essere ridotta con la diminuzione della funzione ovarica durante il trattamento, somministrando agonisti del GnRH o contraccettivi orali;
- criopreservazione di ovociti: raccolta e congelamento degli ovociti non fecondati;
- criopreservazione di tessuto ovarico e reimpianto: congelamento del tessuto ovarico e reimpianto dopo la terapia;
- schermatura gonadica durante la radioterapia;
- trasposizione ovarica: riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo d'irradiazione;
- chirurgia ginecologica conservativa.

Bibliografia

- Ayhan A et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 805-08.
- Coccia ME et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Human Reproduction* 2011; 26: 3000-07.
- Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1990; 8: 2062.
- Gracia CR et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2012; 97: 134.
- Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia, AOGOI (2005). Il Progetto Menopausa Italia: dati epidemiologici Italiani. *ATTI della Società Italiana Ginecologia e Ostetricia - Volume LXXXI*
- Guidozzi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climaterics* 2013; 16: 611-17.
- Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, Aiom 2013; www.aiom.it

- Mano MP et al. Preservazione della fertilità in donne affette da carcinoma della mammella. *Attualità in Senologia* 2011; 62: 65-69.
- Partridge AH et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertility and Sterility* 2010; 94: 638-44.
- Ursi-Vrscaj M et al. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001; 8: 70-75.
- Wallace WH et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 738.
- Wallace WH. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117-21.
- Zhang Y et al. Releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients. *PLoS One* 2013; 8: e80444.

Conseguenze metaboliche della menopausa

Osteoporosi postmenopausale

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazione qualitativa della massa ossea, che si accompagna ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate “primitive” le forme di osteoporosi postmenopausali e senili, “secondarie” quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

Per l'OMS, la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA) della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione *standard* dal picco medio di massa ossea (T-score), che valuta di quanto il valore in esame si differenzia da quello del campione di riferimento (soggetti sani dello stesso sesso e di età pari a 25-30 anni, ossia al picco di massa ossea). In termini più precisi, il T-score è la differenza, espressa in numero di deviazioni *standard*, fra il valore individuale osservato e il valore medio della popolazione sana di riferimento. Lo Z-score, invece, indica di quanto il valore trovato si differenzia da quello di una popolazione sana di riferimento composta da soggetti dello stesso sesso e della stessa età del soggetto in esame.

Si deve sempre e solo usare lo Z-score quando si studiano bambini, adolescenti e, in genere, soggetti di età inferiore ai 30 anni.

In linea di massima, questo indice, anche se viene sempre automaticamente riportato nel referto MOC, non ha molto significato nello studio delle persone adulte o anziane, per le quali quello che conta è invece il T-score.

La soglia diagnostica in T-score non coincide, però, con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.

Nel più recente Technical Report dell'OMS si è fatta strada un'ulteriore evoluzione della definizione di osteoporosi, focalizzata anche sul concetto di rischio di frattura nel tempo (vedi soglia di intervento).

Individuazione dei soggetti a rischio

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (BMD) (sesso

Tabella 3. L'osso secondo l'OMS

Definizione	Parametri
BMD (densità minerale ossea) normale	T-score compreso fra +2,5 e -1 DS
Osteopenia	T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS
Osteoporosi	T-score inferiore a -2,5 DS
Osteoporosi conclamata	T-score inferiore a -2,5 DS e contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità

femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, scarsa attività fisica, menopausa precoce), altri aumentano il rischio o le conseguenze di cadute (disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico); altri ancora agiscono sia sulla massa ossea sia sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D).

I fattori genetici giustificano circa il 30% del rischio di osteoporosi.

La sintomatologia climaterica sembra identificare un sottogruppo di donne a rischio di osteoporosi. Infatti, nelle donne in postmenopausa che presentano una sintomatologia vasomotoria intensa, è stata dimostrata una più alta incidenza di osteoporosi e di fratture a essa correlate (Gast 2009; Crandall 2014).

Farmaci utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella

Le donne con menopausa precoce indotta dal trattamento del carcinoma della mammella (chemioterapia/soppressione ovarica) e le donne in postmenopausa in trattamento adiuvante con **inibitori dell'aromatasi** vanno indagate circa il loro profilo di rischio fratturativo. Per le donne con carcinoma della mammella che mantengono un'adeguata funzione ovarica dopo il trattamento per la neoplasia e per le donne in postmenopausa oltre i 45 anni d'età che non richiedono terapia ormonale o in trattamento adiuvante con tamoxifene, invece, non sono necessarie raccomandazioni o procedure diverse da quelle indicate per la popolazione sana di pari età. L'utilizzo di bisfosfonati si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea nella donna in menopausa precoce o in terapia con inibitori dell'aromatasi per carcinoma della mammella. Lo zoledronato rappresenta il bisfosfonato con dimostrazioni più forti, soprattutto se utilizzato fin dall'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi o subito dopo la soppressione ovarica. Vi sono dati suggestivi di efficacia nella prevenzione anche per risedronato e ibandronato.

Diagnosi biumorale

Un'ideale valutazione ematochimica è raccomandata, soprattutto nelle pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto superiori a quanto atteso per l'età.

La normalità dei semplici esami biumorali di I° livello (vedi la tabella 4) esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**raccomandazione di forza A**). Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche (vedi la tabella 5 a pagina 31).

Il dosaggio dei *marker* del turnover osseo non appare al momento giustificato nella valutazione clinica routinaria.

Tabella 4. Esami di I livello

VES	Fosforemia
Emocromo completo	Fosfatasi alcalina totale
Protidemia frazionata	Creatininemia
Calcemia	Calciuria 24 h

Tabella 5. Esami di II livello

Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione con 1 mg di desametasone
Anticorpi anti-transglutaminasi
Esami specifici per patologie associate (es: ferritina, triptasi, eccetera)

Valutazione del trofismo osseo: tecnica DXA

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea.

Una buona stima del rischio di frattura in donne in postmenopausa può essere ottenuta dalle valutazioni DXA a livello di radio, calcagno, colonna e femore prossimale. Per ogni variazione di una deviazione *standard*, il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale, ogni sito misura più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. Tuttavia, i valori densitometrici da soli non risultano al momento sufficienti per identificare una soglia di trattamento; essi vanno correlati con altri dati clinici e con fattori di rischio.

Valutazione del trofismo osseo: ultrasonografia

L'indagine ultrasonografica (QUS) fornisce due parametri (velocità e attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è eseguita prevalentemente in due siti, le falangi e il calcagno. E' stato ampiamente dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali, vertebrali, non vertebrali) in misura non inferiore alla DXA lombare o femorale. L'uso combinato dei parametri ultrasonografici e della valutazione dei fattori di rischio migliora la predizione del rischio di frattura. Risultati discordanti fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono infrequenti e non indicano necessariamente un errore, ma, piuttosto, che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura. Anche per questa ragione, la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (*T-score* <-2,5). La QUS è particolarmente utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e *screening* di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni.

Individuazione dei soggetti ai quali far eseguire la densitometria ossea

Secondo tutte le linee guida internazionali, l'indagine densitometrica è raccomandata a tutte le donne oltre i 65 anni. Per donne di età inferiore, l'indagine è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio (LEA Regione Toscana GRT 308/2010).

Per l'erogazione delle MOC a carico del SSN è necessaria la presenza di uno dei fattori di rischio maggiori nominati negli elenchi sottostanti.

Per soggetti di ogni età e sesso:

- precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
- riscontro radiologico di osteoporosi;
- terapie croniche (attuato o previste): cortico-steroidi sistemici (per più di tre mesi a posologia ≥ 5 mg/dì di equivalente prednisonico); levotiroxina (a dosi soppressive); antiepilettici; anticoagulanti (eparina); immunosoppressori; antiretrovirali; sali di litio; agonisti del GnRH; chemioterapia in età pediatrica (nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori); radioterapia in età pediatrica (nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori);
- patologie a rischio di osteoporosi: malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete di tipo 1); rachitismo/osteomalacia; sindromi da denutrizione; celiachia e sindromi da malassorbimento; malattie infiammatorie intestinali croniche gravi; epatopatie croniche colestatiche; fibrosi cistica; insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica; emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi); artrite reumatoide (incluso morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica e connettiviti sistemiche; patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico; trapianto d'organo; allettamento e immobilizzazioni prolungate oltre i 3 mesi; paralisi cerebrale; distrofia muscolare e spinale.

Per le donne in menopausa:

- anamnesi materna di frattura osteoporotica in età < 75 anni;
- menopausa prima dei 45 anni;
- magrezza: BMI < 19 Kg/m².

In alternativa, occorre la presenza di 3 o più fattori di rischio minori:

- età superiore ai 65 anni;
- anamnesi familiare di grave osteoporosi;
- periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale;
- inadeguato apporto di calcio (< 1.200 mg/dì);
- fumo > 20 sigarette/dì;
- abuso di alcol (> 60 g/dì).

Monitoraggio dell'indagine densitometrica

La valutazione delle variazioni della massa ossea può essere utile per monitorare l'efficacia di alcune terapie o per individuare soggetti che stanno perdendo osso a una velocità eccessiva. In considerazione dell'imprecisione delle metodiche, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 2 anni per la metodica DXA. La QUS è ancora ritenuta non idonea al monitoraggio del turnover osseo.

Malattie cardiovascolari

Esistono prove che i fattori di rischio per patologia cardiovascolare possono aumentare con la menopausa e che la donna in menopausa perde il vantaggio di genere sul rischio di eventi cardiovascolari rispetto all'uomo: il rischio di malattia cardiovascolare aumenta certamente con l'aumentare dell'età (Collins 2007), ma, mentre l'aumento di eventi è di entità limitata durante la perimenopausa, diventa esponenziale negli anni che seguono la menopausa (Tunstall-Pedoe 1998).

L'aumento di eventi cardiovascolari osservati nel periodo postmenopausale può rappresentare l'effetto finale di alterazioni del rischio vascolare già attive durante la fase di transizione verso la menopausa.

La menopausa può rappresentare quindi il momento nella vita della donna in cui valutare il profilo di rischio cardiovascolare.

I dati che emergono dagli studi epidemiologici suggeriscono che, nelle donne in menopausa, la riduzione degli estrogeni endogeni aumenta la probabilità di eventi, attraverso alterazioni nei meccanismi che regolano componenti metaboliche lipidiche e glucidiche e la risposta vascolare: come conseguenza della carenza estrogenica, il profilo lipidico della donna in menopausa è caratterizzato da un aumento significativo, seppur di non entità marcata, dei livelli sierici di colesterolo totale, della frazione lipoproteica LDL e VLDL e dei trigliceridi. Studi di letteratura evidenziano, infatti, come la menopausa si associ a un aumento di circa il 7,6% dei livelli delle componenti lipidiche (Trémollières 1999), con incremento, in particolare, del colesterolo totale di circa il 6,8% (Do 2000). La correzione e il mantenimento di un corretto profilo lipidico nella donna devono essere ottenuti attraverso un adeguato intervento sullo stile di vita, eventualmente associato a un trattamento farmacologico (**prova di livello II, forza della raccomandazione A**). L'incremento di massa grassa e l'aumento del grasso viscerale contribuiscono nella donna in menopausa a ridurre la sensibilità all'insulina sia dei muscoli sia del tessuto adiposo, in un quadro dismetabolico associato all'aumento di rischio di diabete (Collins 2007). In caso di diagnosi di diabete, va attuata un'appropriata terapia farmacologica associata a un corretto stile di vita (**prova di livello II, forza della raccomandazione B**).

I meccanismi responsabili di un'alterata funzione vascolare nella donna in menopausa sono riconducibili a un alterato profilo sia fibrinolitico, per aumento dei livelli di PAI-1 e riduzione di livelli di t-PA, sia coagulativo, per aumento dei livelli di fattore VII e di fibrinogeno (Falcó 2001; Lindoff 1996).

La menopausa rende la donna particolarmente vulnerabile alla patologia cardiovascolare anche per le significative alterazioni emodinamiche responsabili di alterata pressione arteriosa (Collins 2007). Dati di un ampio studio, condotto su donne di età compresa tra 45 e 65 anni analizzate per la fascia d'età di insorgenza della menopausa (menopausa precoce, menopausa tardiva e periodo postmenopausale), hanno evidenziato che la menopausa si associava a un significativo e progressivo incremento dei fattori di rischio e che l'ipertensione e i cambiamenti metabolici erano il risultato della menopausa e non strettamente correlati all'invecchiamento: la percentuale di ipertese aumentava dal 7% in perimenopausa al 12% in postmenopausa (Trémollières 1999). Nell'ambito del controllo dei fattori di rischio maggiori, il mantenimento di livelli di pressione arteriosa a valori <120/80 mmHg con approccio non farmacologico può essere ottenuto attraverso la correzione delle abitudini alimentari (con una riduzione dell'apporto di sodio e aumento del

consumo di frutta, verdura e prodotti caseari a basso contenuto di grassi, moderato apporto di alcol) e il controllo del peso associato ad adeguata attività fisica (**prova di livello II, forza della raccomandazione A**) in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'American Heart Association, 2011).

Nell'ambito dell'inquadramento delle modificazioni dei principali fattori di rischio cardiovascolare durante la fase di transizione verso la menopausa, è stata posta attenzione anche all'IMC, che è stato dimostrato subire un incremento di circa il 4,5% tra i 3 anni precedenti la menopausa e i 3 anni seguenti, nel *follow-up* di donne di età compresa tra 45 e 55 anni (Do 2000).

Oltre alla valutazione dei marcatori cardiovascolari bioumorali, anche l'indagine strumentale può essere rilevante nell'inquadramento del profilo di rischio della donna. Lo studio della distensibilità della parete arteriosa carotidea può rappresentare un potenziale indice diagnostico di patologia vascolare nelle donne in menopausa. I risultati di uno studio che ha confrontato donne in premenopausa con donne in postmenopausa (*range* di età 43-55 anni) hanno evidenziato una ridotta distensibilità delle arterie carotidi correlata alla menopausa (Westendorp 1999).

Per le donne a rischio vascolare più elevato, l'utilizzo di un test strumentale come l'ABI (*ankle-brachial index*) può, inoltre, permettere di diagnosticare, con un grado di maggiore sensibilità rispetto al sintomo *claudicatio intermittens*, l'arteriopatia periferica (PAD); un valore di ABI <0,90 rappresenta, infatti un marcatore di declino funzionale motorio (Hirsch 2012). Dati da studi su 24.955 uomini e 23.339 donne seguiti per 10 anni, dimostravano una stretta associazione tra valori di ABI ed eventi cardiovascolari (mortalità totale, mortalità cardiovascolare ed eventi coronarici maggiori); nella donna, il rischio di morbilità e mortalità aumentava di circa due volte in presenza di valori di ABI <0,90 all'interno di tutte le categorie dello *score* Framingham e, in particolare, nello *score* a basso rischio (<10%), dimostrando che l'utilizzo del test all'interno dello *score* Framingham permetteva di riclassificare il rischio coronarico nel 36% delle donne (Ankle Brachial Index Collaboration 2008).

Non vi è dubbio, infine, che sia necessaria un'accurata raccolta anamnestica familiare e personale per l'inquadramento del rischio della donna.

Un particolare interesse deve essere attribuito alla storia personale ostetrica di patologia placentamediata, cioè correlata ad alterata funzione placentare, come l'ipertensione in gravidanza, la preeclampsia, il ritardo di crescita fetale o la morte fetale e il diabete gestazionale, che sono ormai considerati definitivamente fattori di rischio cardio e cerebro vascolare a lungo termine nella donna (Smith 2011; Bushnell 2014). Anche una storia personale di menopausa precoce (<40 anni o tra 40 e 45 anni) spontanea o chirurgica, rappresenta un fattore di rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari e morte prematura (Shuster 2010). Il rischio di eventi avversi aumenta di circa due volte e in maniera direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa (Rocca 2006; Rivera 2009).

Infine, una revisione di sette studi osservazionali ha evidenziato che la menopausa prima dei 45 anni, naturale o indotta per cause cliniche o chirurgiche, rappresenta un fattore di rischio di *ictus* ischemico (Rocca 2012). Recentemente, i risultati di una metanalisi di studi condotti su 190.588 donne, che in oltre 3 anni di *follow-up* avevano avuto un totale di 9.440 eventi (2.026 patologia cardiaca ischemica, 6.438 *ictus* e 976 altre patologie cardiovascolari), hanno messo in evidenza il ruolo dell'insufficienza ovarica prematura, definita come menopausa precoce (<40 anni), sul rischio di patologia cardiaca ischemica e di altre patologie cardiovascolari, ma non di *ictus* (Roeters van Lennepe 2014).

La situazione in Italia e in Toscana

I risultati di un'indagine dell'ISS, Progetto Cuore, relativa alla distribuzione degli eventi cerebro e cardiovascolari e dei singoli fattori di rischio nelle donne, indicano che, in Italia, il 28% delle donne è iperteso; la percentuale delle donne ipertese in menopausa sale al 45% e il 18% è in una condizione *borderline*; considerando, poi, la percentuale di donne ipertese in menopausa analizzata per macroarea geografica, i valori osservati nel Centro Italia non si discostano dalla media nazionale relativa a tutte le donne in menopausa (45%). Secondo le stime del data-base MaCro, in Toscana si hanno circa 172.500 pazienti affetti da ipertensione arteriosa in trattamento con farmaci antiipertensivi; di questi il 51,9% è rappresentato da donne (fonte: elaborazione ARS-archivio MaCro).

Per quanto riguarda il profilo lipidico delle donne italiane, i dati del Progetto Cuore indicano che il 23% è affetto da ipercolesterolemia; in menopausa, il 36% delle donne soffre di ipercolesterolemia e il 38% è in una condizione *borderline*. Nel Centro Italia, il 34% soffre di ipercolesterolemia con valori più bassi rispetto alla media nazionale, mentre è più elevata la prevalenza della percentuale di donne con valori *borderline* (41%).

In menopausa, la percentuale di donne diabetiche è del 12%, mentre il 5% è in una condizione intolleranza al glucosio; inoltre, il 32% delle donne in menopausa è affetto da sindrome metabolica, rispetto alla media di tutte le donne italiane che è del 38%. La percentuale di donne diabetiche analizzata per area geografica è superiore a quella del Nord Italia, ma inferiore a quella del Sud e delle isole. In Toscana, la distribuzione del diabete per classi di età evidenzia nella popolazione femminile una maggiore prevalenza al di sotto dei 45 anni, in controtendenza rispetto alla popolazione italiana, dove la maggior prevalenza si ha sopra i 75 anni (fonte: Banca dati MaCro). Dai dati dell'indagine italiana emerge, inoltre, che l'abitudine al fumo di sigaretta riguarda il 23% di tutte le donne italiane e il 18% di quelle in menopausa, con una media di 13 sigarette al giorno. Le ex fumatrici in menopausa sono l'11%. In particolare, nel Centro Italia la percentuale di donne in menopausa e fumatrici (22%) come quella delle ex-fumatrici (12%) supera quella della media italiana.

Infine, i dati relativi al sovrappeso corporeo non sono incoraggianti nelle donne in menopausa: il 30% delle donne in menopausa è obeso (rispetto alla percentuale osservata in tutte le donne italiane, 21%) e il 39% è in sovrappeso; tuttavia, i dati analizzati per area geografica evidenziano che la percentuale di donne obese in menopausa del centro Italia è minore (26%) rispetto a quella della media nazionale e sensibilmente minore di quella osservata nel Sud e nelle isole.

Calcolo del rischio

Nell'ambito del Progetto Cuore, ISS (www.cuore.iss.it/fattori/donne-meno.asp) è utilizzabile il punteggio individuale per il calcolo del rischio, che tiene conto del genere e dello status menopausa. E' uno strumento semplice per stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o *ictus*) nei 10 anni successivi, conoscendo il valore di otto fattori di rischio: sesso, età, diabete, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, HDL-colesterolo e trattamento anti-ipertensivo.

E' utilizzabile su donne di età compresa fra 35 e 69 anni che non abbiano avuto precedenti eventi cardiovascolari.

Vengono utilizzati i seguenti parametri:

- genere;
- età (espressa in anni);
- abitudine al fumo di sigaretta (si intende fumare regolarmente ogni giorno, anche una sola sigaretta, oppure aver smesso da meno di 12 mesi);
- valore della pressione sistolica (espressa in mmHg);
- valore della colesterolemia totale (espressa in mg/dl);
- valore della colesterolemia HDL (espressa in mg/dl);
- eventuale diagnosi di diabete (oppure due determinazioni successive di glicemia a digiuno superiori o uguali a 126 mg/dl);
- presenza di ipertensione arteriosa per cui il medico ha prescritto farmaci anti-ipertensivi (si considera sotto trattamento chi assume regolarmente questi farmaci).

Carta del rischio cardiovascolare

La carta del rischio cardiovascolare serve a stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o *ictus*) nei 10 anni successivi, conoscendo il valore di sei fattori di rischio: sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia. Anche in questo caso, la carta del rischio prevede la distinzione di genere, ma non specifica nel genere femminile lo stato menopausale.

I fattori di rischio considerati sono:

- genere, espresso in due categorie, uomini e donne;
- diabete espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; viene definita diabetica la persona che presenta, in almeno 2 misurazioni successive nell'arco di una settimana, la glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl oppure è sottoposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina oppure presenta storia clinica personale di diabete;
- età, espressa in anni e considerata in decenni, 40-49, 50-59, 60-69;
- abitudine al fumo di sigaretta, espressa in due categorie, fumatori e non fumatori; si definisce fumatore chi fuma regolarmente ogni giorno (anche una sola sigaretta) oppure ha smesso da meno di 12 mesi. Si considera non fumatore chi non ha mai fumato o ha smesso da più di 12 mesi;
- pressione arteriosa sistolica, espressa in mmHg, nel valore medio tra due misurazioni consecutive eseguite secondo la metodologia standardizzata. È suddivisa in quattro categorie:
 - ≥ 90 mmHg e < 130 mmHg
 - ≥ 130 mmHg e < 150 mmHg
 - ≥ 150 mmHg e < 170 mmHg
 - ≥ 170 mmHg e ≤ 200 mmHg
- per persone che hanno il valore della pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio;
- colesterolemia espressa in mg/dl; è suddivisa in cinque intervalli:
 - ≥ 130 mg/dl e < 174 mg/dl
 - ≥ 174 mg/dl e < 213 mg/dl
 - ≥ 213 mg/dl e < 252 mg/dl
 - ≥ 252 mg/dl e < 291 mg/dl
 - ≥ 291 mg/dl e ≤ 320 mg/dl.

Figura 1. Categorie di rischio

Livello di rischio a 10 anni			
rischio MCV	VI		oltre 30%
rischio MCV	V		20-30%
rischio MCV	IV		15-20%
rischio MCV	III		10-15%
rischio MCV	II		5-10%
rischio MCV	I		meno 5%

Per persone che hanno il valore della colesterolemia totale superiore a 320 mg/dL o inferiore a 130 mg/dL non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio.

Esistono anche carte per il calcolo del rischio cardiovascolare sviluppate utilizzando due modelli che prevedono una stima separata per il calcolo del rischio di malattia coronarica e non coronarica, per regioni geografiche europee a basso rischio, tra cui l'Italia (oltre a Belgio, Francia, Grecia, Lussemburgo, Spagna, Svizzera, Portogallo) e per quelle ad alto rischio.

Queste carte prevedono due modelli separati di stima del rischio, basati una sui livelli di colesterolo totale e l'altra sul rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo (<http://eurheartj.oxfordjournals.org>).

Le raccomandazioni dalle linee guida internazionali

Le recenti linee guida internazionali sottolineano il ruolo delle differenze di genere nella costruzione del profilo di rischio e dei potenziali benefici degli interventi di prevenzione.

L'American Heart Association nel 2011 (Mosca 2011) nel coniare il concetto di *ideal cardiovascular health*, definito dalla assenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta e dei fattori di rischio classici (dislipidemia, ipertensione, fumo, diabete), considera l'attività fisica, le abitudini alimentari (*DASH-like*, acronimo di *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), e l'IMC e introduce, come fattore di rischio maggiore, la storia ostetrica della donna, considerata come storia di preeclampsia, diabete gestazionale o ipertensione in gravidanza.

Nelle pagine successive sono riportate tre tabelle (tabella 6-7-8) che si riferiscono alla classificazione del rischio cardiovascolare nella donna e alla sua prevenzione tramite modifiche dello stile di vita e interventi sui fattori di rischio maggiori.

Tabella 6. Classificazione del rischio cardiovascolare nella donna

Valutazione del rischio	Fattori di rischio
Alto rischio (≥ 1 condizione ad alto rischio)	Malattia coronarica clinicamente manifesta Malattia cerebrovascolare clinicamente manifesta Malattia arteriosa periferica clinicamente manifesta Aneurisma aorta addominale Insufficienza renale cronica Diabete mellito Rischio cardiovascolare predetto a 10 anni $\geq 10\%$
Medio rischio (≥ 1 fattore di rischio maggiore per malattia cardiovascolare)	Fumo PA sistolica ≥ 120 mmHg, PA diastolica ≥ 80 mmHg o trattamento per ipertensione Colesterolo totale ≥ 200 mg/dL, HDL-C < 50 mg/dL o trattamento per dislipidemia Obesità, specie se adiposità centrale Non corrette abitudini alimentari Inattività fisica Storia familiare di eventi cardiovascolari giovanili in parenti di primo grado (< 55 anni se maschio e < 65 anni se femmina) Sindrome metabolica Evidenza di condizioni vascolari subcliniche (per esempio, calcificazione coronarica, placca carotidea o ispessimento intima media) Scarsa capacità di risposta al test ergometrico e ridotta capacità di recupero della frequenza cardiaca al termine dell'esercizio Patologia autoimmune sistemica del collagene vascolare (per esempio, lupus e artrite reumatoide). Storia di preeclampsia, diabete gestazionale o ipertensione gravidanza-indotta
Salute cardiovascolare ideale (occorrono tutti i fattori indicati)	Colesterolo totale < 200 mg/dL (non trattato) PA sistolica < 120 mmHg, PA diastolica < 80 mmHg (non trattata) Glicemia a digiuno < 199 mg/dL (non trattata) Indice di massa corporea < 25 Kg/m ² Astinenza dal fumo Idonea attività fisica per adulti > 20 anni di età: ≥ 150 min/settimana intensità moderata, ≥ 75 min/settimana intensità elevata o in combinazione Dieta appropriata (DASH-like)

Tabella 7. Prevenzione cardiovascolare nella donna: correzione dello stile di vita

Cessazione del fumo	(prova di livello II, forza della raccomandazione A)
Attività fisica	Minimo 150 min/settimana di attività fisica moderata, 75 min/settimana di attività intensa o equivalente combinazione di attività fisica aerobica moderata e intensa (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Benefici cardiovascolari addizionali sono ottenuti aumentando l'attività fisica aerobica di moderata intensità a 5 ore (300 min/settimana), 2 ½ ore/settimana di attività fisica intensa, o una loro combinazione equivalente (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Attività di potenziamento muscolare praticata 2 giorni/settimana (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Le donne sovrappeso dovrebbero aumentare a 60, 90 min di attività moderata-intensa tutti i giorni della settimana (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
Riabilitazione	Un programma riabilitativo sia in regime ospedaliero sia extraospedaliero dovrebbe essere programmato per tutte le pazienti con eventi cardio, cerebrovascolari e arteriopatia periferica (prova di livello I, forza della raccomandazione A) o con storia o sintomi d'insufficienza cardiaca (FE \leq 35%) (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
Dieta	Dieta ricca in verdura e frutta, fibre, pesce almeno due volte la settimana; limitare l'apporto di grassi saturi, quota alcolica, sodio e zucchero; evitare l'apporto di acidi grassi trans (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
Mantenimento/riduzione del peso	Adeguate attività fisica, riduzione dell'apporto calorico per ottenere un valore appropriato di indice di massa corporea (<25 Kg/m ² in USA), circonferenza vita (88 cm) o altri indicatori di obesità (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
Acidi grassi omega 3	Consumo di pesce nella dieta o integrazione di acidi grassi omega 3 nella dieta in forma di capsule (EPA 1.800 mg/giorno) in donne con ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia in prevenzione primaria e secondaria (prova di livello II, forza della raccomandazione B)

Tabella 8. Prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna: intervento sui fattori di rischio maggiori

Pressione arteriosa	Mantenimento della PA <120/80 mmHg con approccio non farmacologico attraverso correzione delle abitudini alimentari (moderato apporto di alcol, riduzione del sodio, aumento del consumo di frutta, verdura e prodotti caseari a basso contenuto di grassi), controllo del peso, attività fisica (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Farmacoterapia se PA \geq 140/90 o, in caso d'insufficienza renale o diabete, \geq 130/80 mmHg (prova di livello I, forza della raccomandazione A)
Dislipidemia	Mantenimento dei livelli di colesterolo LDL <100 mg/dL, di HDL >50 mg/dL, di TG <150 mg/dL e non-HDL <130 mg/dL con approccio non farmacologico, correggendo lo stile di vita (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Farmacoterapia, oltre alla correzione dello stile di vita, in donne con patologia coronarica, per raggiungere livelli di LDL <100 mg/dL (prova di livello II, forza della raccomandazione A), indicata anche in donne con altre localizzazioni aterosclerotiche o diabete mellito o rischio assoluto a 10 anni >20% (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Una riduzione <70 mg/dL è ragionevole in donne a rischio molto elevato (recente evento cardiovascolare o molteplici fattori di rischio cardiovascolare non sufficientemente controllati) con patologia coronarica e può richiedere una combinazione di farmaci ipolipemizzanti (prova di livello II, forza della raccomandazione B)
	Una riduzione dei livelli di LDL mediante correzione dello stile di vita è utile se LDL \geq 130 mg/dL, se ci sono molteplici fattori di rischio e se il rischio cardiovascolare assoluto a 10 anni è 10-20% (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Una riduzione dei livelli di LDL-C mediante correzione dello stile di vita è utile se LDL-C \geq 160 mg/dL e se ci sono molteplici fattori di rischio, anche se il rischio cardiovascolare assoluto a 10 anni è <10% (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	Una riduzione dei livelli di LDL-C mediante correzione dello stile di vita è utile se LDL 190 mg/dL indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio o patologia cardiovascolare (prova di livello II, forza della raccomandazione A)
	In donne di età >60 anni di età e con un rischio cardiovascolare >10%, l'uso di statine può essere considerato se PCR hs >2 mg/dL dopo modificazione dello stile di vita e nessun processo infiammatorio acuto in atto (prova di livello II, forza della raccomandazione B)
	Terapia con niacina o fibrati può essere utile se HDL basso (<50 mg/dL) o non-HDL elevato (>130 mg/dL) in donne ad alto rischio dopo che l'obiettivo di riduzione dei livelli di LDL è stato raggiunto (prova di livello II, forza della raccomandazione B)
Diabete mellito	Associazione di farmacoterapia e correzione dello stile di vita (ottenere la HbA _{1c} <7%) (prova di livello II, forza della raccomandazione B)

(da American Heart Association. J Am Coll Cardiol 2011)

Bibliografia

- Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI), Raccomandazioni relative all'osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bifosfonati in pazienti con osteoporosi: documento di consenso 2012.
- Bushnell C et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545-88.
- Collins P et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
- Crandall CJ et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25522264>
- Do KA et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 584-93.
- Falcó C et al. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica* 2001; 86: 92-98.
- Fowkes FG et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-208.
- Gast GC et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009; 16: 231-38.
- Grbic JT et al. Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 32-40.
- Hirsch AT et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 1449-72.
- Lindoff C al. Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas* 1996; 24: 43-50.
- Marx RE et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
- Mosca L et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update. A guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1404-23.
- Rivera CM et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.
- Rocca WA et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821-28.
- Rocca WA et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012; 19: 272-77.
- Roeters van Lennep JE et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; Oct 20. pii: 2047487314556004.
- Shuster LT et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161-66.

- Smith G et al. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 200; 357: 2002-26.
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS; Linee Guida SIOMMMS 2012.
- Trémollières FA et al. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142: 415-23.
- Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-27.
- Westendorp IC et al. Menopausal status and distensibility of the common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 713-17.

Stile di vita

Introduzione

Lo stile di vita, definito come un insieme di comportamenti connessi tra loro e fortemente influenzati dalle condizioni economiche e sociali, è stato indicato dall'OMS come un fattore in grado di influire sul mantenimento di un buono stato di salute in ogni fase della vita.

E', peraltro, noto che le raccomandazioni per un suo miglioramento risultano molto spesso rituali e inutili, con ridotte possibilità di essere seguite; tuttavia, i suggerimenti offerti in un momento di cambiamento di vita importante come la menopausa possono trovare le persone più recettive e, comunque, il medico non se ne deve mai astenere.

Un corretto stile di vita può essere considerato per tutte le donne in menopausa uno strumento che contribuisce a mantenere una buona condizione fisica e anche a contrastare alcune conseguenze a lungo termine come l'osteoporosi e le patologie cardiovascolari, principale causa di morbilità e mortalità nelle donne in post menopausa.

I cambiamenti dello stile di vita adottati a partire dalla perimenopausa possono contribuire a ridurre l'occorrenza e la gravità delle malattie croniche che caratterizzano la terza età e, di conseguenza, anche i costi assistenziali per questa fascia di popolazione (Cuzick 2011).

A questo proposito, le misure principali riguardano il regime dietetico, il consumo di alcool, il controllo del peso e dei livelli ematici di lipidi, la pressione sanguigna, l'attività fisica e l'abitudine al fumo.

E' dimostrato che il fumo rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per l'apparato cardiovascolare: la probabilità di coronaropatie in donne fumatrici (da 2 a 20 sigarette al giorno) è da 2 a 4 volte più alta rispetto che in quelle che non fumano.

Essendo in grado di agire direttamente sull'osso, inibendo l'attività osteoblastica e alterando il microcircolo, il fumo ha un ruolo importante anche nella patogenesi dell'osteoporosi.

Inoltre, poiché comporta un'ipoestrogenismo relativo, con un aumento dei livelli di androgeni e distribuzione del tessuto adiposo di tipo centrale, può anticipare la menopausa e causare sintomi vasomotori più intensi (linee guida AOGOI 2007).

Anche un elevato consumo di alcool costituisce un fattore di rischio, non solo per le epatopatie, ma anche per l'ipertensione, per l'*ictus* e per il tumore mammario (Smith-Warner 1998); inoltre, l'alcool potrebbe avere un effetto tossico sulla funzione osteoblastica. Un modesto consumo di alcool può essere associato alla comparsa d'insonnia, specie se consumato prima di coricarsi, accentuando un disturbo comune nelle donne in menopausa.

Alimentazione

Nel periodo della menopausa, il fabbisogno calorico tende gradualmente a diminuire, in parte per ragioni organiche (rallentamento del metabolismo basale), in parte perché la donna tende a rallentare l'attività fisica, con conseguente diminuzione del consumo energetico. E' quindi opportuno che le calorie siano introdotte in misura proporzionata all'attività fisica svolta per evitare o ridurre il sovrappeso.

Il tessuto adiposo produce estrogeni dai precursori androgenici e sintetizza molti altri ormoni che possono sopprimere la produzione steroidea ovarica e influenzare la termoregolazione, con impatto sul rischio di comparsa di sintomatologia vasomotoria. Per questi motivi è importante ridurre il peso corporeo, specie nelle pazienti con sintomi vasomotori in cui la terapia ormonale è controindicata (linee guida AOGOI 2007).

La restrizione calorica consente, inoltre, un buon controllo della glicemia, che si ripercuote favorevolmente sulla produzione di cortisolo, i cui eccessi sono dannosi per l'organismo e sugli effetti dell'insulino-resistenza, che aumenta fisiologicamente con gli anni, determinando l'aumento della massa grassa. Infatti, l'aumento dei livelli di insulina inibisce l'azione della lipasi, enzima che attiva il metabolismo dei grassi, che quindi rimangono nelle cellule adipose. L'eccesso di insulina in circolo determina, inoltre, una diminuzione del colesterolo HDL e un aumento del colesterolo totale e della pressione.

In menopausa, l'alimentazione dovrà essere il più possibile variata ed equilibrata, evitando diete drastiche e sbilanciate che non includono tutti gli alimenti e che non garantiscono un apporto adeguato di proteine, zuccheri, grassi, vitamine e sali minerali. Si consiglia di ridurre l'apporto dei grassi, dal momento che un'eccessiva assunzione con la dieta rappresenta un fattore di rischio importante per l'insorgenza di malattie cardiovascolari, obesità e tumori (Hu 2000, Jakobsen 2009). È importante limitare anche l'assunzione di dolci e carboidrati semplici, che determinano, oltre al rischio di diabete, aumento di peso e soprattutto di grasso viscerale a livello addominale.

Secondo l'International Menopause Society (de Villiers 2013), una dieta salutare prevede diverse porzioni di frutta e vegetali al giorno, cereali integrali, legumi, pesce 2 volte la settimana e in generale un basso apporto lipidico. Il consumo giornaliero di sale dovrebbe essere controllato e ridotto, quello di alcol contenuto entro i 20 g al giorno.

Dati pubblicati in letteratura suggeriscono anche un consumo regolare di alimenti ricchi acidi grassi polinsaturi omega 3, per gli effetti favorevoli che esplicano su varie condizioni e nei confronti delle vampate e del tono dell'umore (Lucas 2009 a e b). L'olio di oliva, meglio se extravergine, il pesce e la frutta secca sono ricchi di grassi insaturi e omega 3, utili per ridurre la concentrazione dei trigliceridi nel sangue.

Le vitamine e i sali minerali sono indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo e lo sviluppo delle cellule; inoltre hanno un potere antiossidante e protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari.

Aver raggiunto un buon picco di massa ossea in età giovanile rimane la miglior prevenzione dall'osteoporosi; comunque, nelle donne in menopausa che non sono in terapia estrogenica, viene raccomandata un'assunzione di Ca di circa 1.200 mg al giorno (Larn 2012). Questi valori sono raggiungibili con adeguato apporto alimentare; un eccesso d'integrazione di Ca, in aggiunta a un apporto dietetico corretto o alto, potrebbe essere associato a un aumento del rischio cardiovascolare (Bolland 2010 e 2011). La fonte principale di vitamina D rimane l'esposizione solare della superficie corporea normalmente scoperta per almeno 10 minuti al giorno. Nel caso non fosse possibile, è considerata opportuna un'integrazione di vitamina D con la dieta tra 400 e 800 IU al giorno.

Recenti pubblicazioni (Dahl 2013) evidenziano, inoltre, il ruolo del magnesio nella protezione dalle fratture del femore.

I box 1-2-3 nella pagina successiva riportano la sintesi delle raccomandazioni dietetiche.

Box 1. Sintesi delle raccomandazioni alimentari

Gli obiettivi di un'alimentazione corretta in menopausa sono:

- mantenere sotto controllo il peso
- mantenere bassi livelli di colesterolo e trigliceridi
- ridurre l'apporto di sodio
- aumentare il consumo di frutta, verdure e fibre

Box 2. A proposito di calcio: consigli pratici

Nelle donne in età post-menopausale è consigliata una quantità di calcio da 1.200 a 1.500 mg, in assenza di terapia sostitutiva con estrogeni. Nel caso di terapia sostitutiva con estrogeni, il fabbisogno è uguale a quello degli anziani maschi (1.000 mg).

La carenza dietetica di calcio è molto frequente: a parte l'occasionale gelato o yogurt, latte e latticini non sono più sulla tavola di tutti i giorni (i formaggi sono ritenuti, non senza ragione, alimenti da evitare, poiché grassi e ipercalorici). È importante informare le pazienti che il latte parzialmente o completamente scremato e lo yogurt magro contengono quantità uguali o addirittura maggiori di calcio dei prodotti interi: il calcio, infatti, non è in soluzione nei grassi, ma solo nell'acqua (vedi la tabella 9 a pagina 46).

Anche i pesci che, come i latterini, le alici o il salmone in scatola, si mangiano con tutta la lisca, sono una buona fonte di calcio, come lo sono per polpi, calamari e gamberi. Molti vegetali verdi (broccoli, indivia, radicchio, carciofi, spinaci, cardi, eccetera) contengono una buona quantità di calcio: tuttavia, il calcio delle verdure è molto meno assimilabile di quello dei latticini. Arachidi, pistacchi, noci, mandorle, nocciole, fichi secchi contengono molto calcio, ma non vanno assunti in quantità eccessive, perché sono molto ricchi di grassi e quindi di calorie. Anche molte acque minerali sono ricche di calcio: quelle che ne contengono più di 200 mg per litro possono fornire una discreta quota del fabbisogno quotidiano di un adulto. In molte città italiane, come ad esempio Roma o Milano, la stessa acqua del rubinetto è piuttosto ricca di calcio.

(modificato da Lega Italiana Osteoporosi onlus <http://www.lios.it/scheletro/pagina.asp?cap=2&pag=1>)

Box 3. Consigli alimentari

Assumi ogni giorno almeno una tazza di latte (200 ml), meglio se parzialmente scremato.

Fai ogni giorno uno spuntino ricco di calcio: uno yogurt naturale o alla frutta (125 g), oppure un frullato di frutta e latte.

Bevi ogni giorno almeno 1,5 litri di acqua, meglio se ricca di calcio.

Consuma una porzione di formaggio 2-3 volte la settimana (100 g se formaggio fresco: mozzarella, crescenza, eccetera o 60 g di formaggio stagionato: grana, parmigiano, fontina, provolone, eccetera).

Tre volte la settimana mangia pesci, crostacei o molluschi ricchi di calcio (latterini, alici, calamari, polpi, eccetera).

Cerca di non assumere alimenti ricchi di acido ossalico o acido fitico (per esempio spinaci, rape, pomodori, crusca) insieme ai cibi ricchi di calcio, perché riducono l'assorbimento del calcio.

Assumi caffè e alcolici con moderazione.

Riduci l'uso del sale da cucina e di cibi ricchi di sodio (salumi, dadi da brodo, alimenti in scatola o in salamoia): il sodio in eccesso fa aumentare la perdita di calcio con l'urina.

Tabella 9. Alcuni cibi ricchi di calcio

Alimento	mg di calcio per 100 g
Latte intero	119
Latte parzialmente scremato	120
Latte magro	122
Yogurt intero	111
Yogurt parzialmente scremato	120
Formaggi stagionati	860-1.340
Formaggi freschi	270-430
Alici	148
Calamari	144
Gamberi	110
Latterini	888
Polpi	144
Sardine sott'olio	354
Sgombri in salamoia	185
Broccoletti di rapa	97
Carciofi	86
Cardi	96
Cavolo cappuccio verde	60
Cicoria da taglio	150
Indivia	93
Radicchio verde	115
Spinaci	78
Cioccolato al latte	262

Calcio e calcoli renali

Spesso le pazienti temono che un'alimentazione ricca di calcio possa provocare la formazione di calcoli renali. In condizioni normali, ciò non dovrebbe accadere. I calcoli renali possono essere di diversi tipi: fra quelli che contengono calcio, i più frequenti (80%) sono quelli di ossalato, mentre più rari sono quelli di citrato di calcio. Ci sono poi calcoli di altra natura, che non contengono calcio, ma altre sostanze, come acido urico o cistina. Si possono rassicurare le pazienti informandole che i calcoli renali vengono in genere a persone predisposte e che si può considerare a basso rischio una persona che non ha mai avuto coliche fino a età matura. I calcoli contenenti calcio in genere sono dovuti a ipercalciuria idiopatica, malattia in genere ereditaria caratterizzata da aumento della calciuria delle 24 ore con calcemia nella norma. In molti casi, la malattia è asintomatica, in altri si manifesta con le coliche renali. In questi casi è consigliata un'adeguata idratazione (2-3 litri di acqua il giorno) e l'assunzione di una giusta quantità di calcio per salvaguardare l'osso. Si è visto, infatti, che una dieta povera di calcio determina un maggior assorbimento di ossalati che possono facilitare la formazione di calcoli. Per questo, in genere, si consiglia di ridurre anche i cibi ricchi di ossalati (soprattutto spinaci, barbabietole, cioccolato, carote, legumi, ma anche pomodori, uva, fichi, prugne e altri). Inoltre, chi ha un'ipercalciuria idiopatica deve ridurre l'apporto di sodio

(diminuendo il consumo di sale da cucina, dadi per brodo, salumi, formaggi, alimenti conservati in salamoia o sotto sale) e proteine animali, che facilitano le perdite renali di calcio e la produzione di calcoli. Nei casi in cui, nonostante una dieta corretta, i calcoli continuano a formarsi, può essere indicato un diuretico tiazidico per ridurre la calciuria.

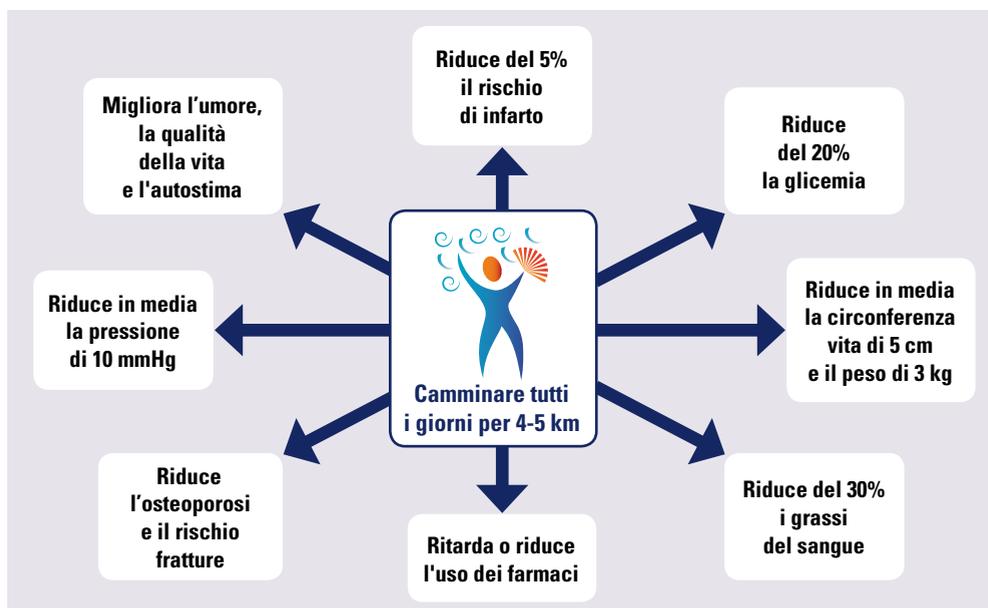
Attività fisica

Sempre più dati di letteratura affermano l'importanza dell'attività fisica anche moderata per ridurre non solo i rischi metabolici e cardiovascolari, ma anche lo sviluppo o la recidiva di tumori, compreso quello della mammella (Lee 2001, Bassuk 2003, Chlebowski 2010, Irwin 2009).

L'attività fisica migliora il benessere generale, prevenendo e riducendo i principali disturbi connessi alla menopausa: riduce le vampate di calore, migliora il tono dell'umore grazie alla liberazione di endorfine, contrasta la perdita di massa ossea, incrementa la densità ossea riducendo il rischio di osteoporosi, migliora la funzione cardiaca e vascolare e aiuta a bruciare calorie e a mantenere il peso forma (vedi la figura 2).

Diverse società scientifiche consigliano di svolgere un'attività fisica regolare per circa 20-30 minuti il giorno (secondo altri autori almeno 40 minuti), graduandola secondo le condizioni della singola donna e tenendo conto di fattori quali costituzione, peso, età eccetera. Le attività aerobiche (cammino, bicicletta, cyclette, salire e scendere le scale, eccetera) migliorano le funzioni cardiache e polmonari e aiutano a bruciare una maggiore quantità di calorie contribuendo a mantenere il peso forma. Per rafforzare le ossa sono da preferire le attività fisiche di tipo gravitazionale come sollevare piccoli pesi, salire e scendere le scale, correre, camminare, ballare, eccetera.

Figura 2. Attività fisica



Bibliografia

- Bassuk SS et al. Physical activity and cardiovascular disease prevention in women: how much is good enough? *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31: 176-81.
- Bolland MJ et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 3691.
- Bolland MJ et al. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1144-49.
- Chlebowski RT. Lifestyle and breast cancer risk: the way forward? *J Clin Oncol* 2010; 28: 1445-47.
- Cuzick J et al. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 706-17.
- Dahl C et al. Nationwide data on municipal drinking water and hip fracture: could calcium and magnesium be protective? A NOREPOS study. *Bone* 2013 ; 57: 84-91.
- De Villiers TJ et al. Updated 2013 International Menopause Society Recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climateric* 2013; 16: 316-37.
- Hu FB et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-37.
- Irwin ML. Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med* 2009; 43: 32-38.
- Jakobsen MU et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
- LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012. Documento di sintesi per il XXXV Congresso Nazionale SINU Bologna, 22-23 ottobre 2012.
- Lee IM et al. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passé? *JAMA* 2001; 285: 1447-54.
- Lucas M et al. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* 2009; 16: 357-66.
- Lucas M et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 641-51.
- Smith-Warner S et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535-40.

Terapia

Terapia ormonale sostitutiva

Presidi terapeutici

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è volta al recupero di uno *status* ormonale che permetta la risoluzione dei sintomi da deprivazione estrogenica a breve termine e ne prevenga i rischi a medio e lungo termine. Principio fondamentale, comunque, è che la TOS, ove programmata, faccia parte di una strategia più ampia, capace di accompagnare la donna a un corretto stile di vita, in relazione ad alimentazione, attività fisica, fumo, assunzione di alcolici eccetera.

Estrogeni

Sono di elezione nella TOS gli estrogeni naturali:

- 17 β estradiolo (E2), in somministrazione transdermica (cerotto), transcutanea (gel o crema), in forma micronizzata o emiidrata *per os*;
- estradiolo valerato, in somministrazione *per os*;
- estrogeni coniugati equini, in somministrazione *per os*.

La **somministrazione di E2 in sistema transdermico** consente concentrazioni plasmatiche giornaliere stabili anche se con un lieve picco nelle prime 36 ore d'uso; questo avviene sia per la somministrazione settimanale sia per la bisettimanale. Notevoli sono invece le variazioni inter-individuali. I tassi ematici al picco sono compresi tra:

- 30-45 pg/ml per un *patch* da 25 mg;
- 40-80 pg/ml per un *patch* da 50 mg;
- 90-140 pg/ml per un *patch* da 100 mg (attualmente non più disponibile in commercio in Italia).

E' opportuno ricordare che i fisiologici livelli di E2 in un ciclo normale sono compresi tra 10 pg/ml e 98 pg/ml nella fase follicolare, tra 170 e 770 pg/ml nella fase ovulatoria, tra 190 e 340 pg/ml nella fase luteale e tra 10 e 38 pg/ml in postmenopausa. Da questo si evince che il trattamento con E2 in cerotto da 25 e 50 mg non supera i livelli di estrogeni di una normale fase follicolare.

In somministrazione transdermica il rapporto E2/E1 è di 1:1.

Solo una bassissima percentuale di pazienti è realmente allergica al *patch*, anche se il 20-40% riferisce qualche reazione cutanea che condiziona l'abbandono del metodo nel 2,5% dei casi. Varie le sedi di applicazione: fondo schiena, natiche, addome (non mammelle).

La **somministrazione di E2 per via percutanea** attraverso gel o emulsioni comporta una rapida penetrazione e deposito nello strato corneo, permeazione dell'epidermide attraverso i capillari del derma e diffusione per 12-14 ore. Gli eccipienti, rappresentati dal glicole propilenico o dal carbossipolimetilene + metile e propile paraidrossibenzoato, consigliano superfici di applicazione di diversa estensione per ottimizzare l'assorbimento. Deve essere esclusa la mammella come sede di applicazione; le reazioni cutanee negative sono irrilevanti (0-6%). Una dose di 1,5 mg di estradiolo per via percutanea assicura livelli ematici costanti tra 40 e 50 pg già dai primi giorni di applicazione.

La **somministrazione di estrogeni per via vaginale** (crema, ovuli o anello) è generalmente impiegata per i suoi effetti locali piuttosto che sistemici (vedi capitolo sul trattamento dell'atrofia vaginale a pagina 64).

La **somministrazione orale di 17β estradiolo** è seguita da una rapida metabolizzazione in estrone (E1) a livello del tratto intestinale e del fegato per opera della 17 idrossi-steroidogenasi di tipo 2. Estrone ed estrone solfato (tappa metabolica successiva) vengono in seguito progressivamente riconvertiti in estradiolo per opera della 17 idrossi-steroidogenasi di tipo 1, consentendo livelli stabili di estradiolo nelle prime ore seguenti alla somministrazione, per diminuire quindi lentamente nelle ore successive con un rapporto E2/E1 di 1:5.

L'estradiolo valerato somministrato *per os* va incontro a rapida idrolisi a estradiolo e acido valerico durante il primo passaggio epatico. Con 1 mg di estradiolo valerato *per os* o con 0,76 mg di E2 si ottengono gli stessi tassi ematici, con perfetta bioequivalenza tra le due formulazioni.

Completamente diverse sono le caratteristiche metaboliche dell'**etinilestradiolo** (EE) un estrogeno di sintesi presente nella maggior parte delle associazioni estroprogestiniche a scopo contraccettivo, ma impiegato anche come terapia sostitutiva nelle giovani donne con menopausa precoce ove vogliono essere protette dal rischio sia pure basso, ma presente, di una gravidanza indesiderata. La metabolizzazione dell'EE a estrone è inibita dalle stesse caratteristiche della molecola che viene prevalentemente metilata e glicuronidata con escrezione in feci e urine. L'EE non viene trasformato in estradiolo.

Rispetto all'EE, 17β estradiolo ed estradiolo valerato somministrati *per os* hanno un minor impatto sulla sintesi di proteine a produzione epatica e *marker* infiammatori (CRP, interleuchina 1β, interleuchina 6, TNF-α) su SHBG, colesterolo HDL, angiotensinogeno e fattori della coagulazione; questo comporta una minore attivazione del sistema emostatico e un minor rischio trombotico.

La somministrazione di estradiolo in via transdermica sembra ridurre ulteriormente l'impatto procoagulativo, con neutralità sul metabolismo dei carboidrati.

Gli estrogeni coniugati equini a somministrazione orale sono disponibili in Italia in un'unica associazione, costituita da 0,30 mg di estrogeni coniugati equini e 1,5 mg di medrossiprogesterone acetato in combinata continua. Rappresentano sicuramente la componente estrogenica più studiata (Women's Health Initiative,WHI); estratti dalle urine della cavalla gravida, sono costituiti da almeno 10 componenti ad attività estrogenica, tra cui estrone (47%), equilina (26%) e diidroequilina (15 %); sono identificabili anche il 17α estradiolo, il 17α estradiolo, l'equilina, la 17αdiidroequilina, la 17α diidroequilenina, la 17α diidroequilenina, il d-8-estrone. E' noto che i diversi estrogeni possono esercitare diversi effetti a livello degli organi bersaglio, ma questi effetti non sono stati completamente studiati.

Gli estrogeni possono essere somministrati in regime continuo o ciclico (intervallo di 4-7 giorni); nella donna con utero devono essere associati a progesterone o un progestinico per 12-14 giorni, in relazione al regime scelto.

Progesterone e progestinici

Il progesterone micronizzato in eccipienti oleosi (capsule o crema) in **somministrazione per via vaginale** rappresenta, soprattutto da un punto di vista metabolico, il supplemento ideale alla estrogenoterapia. L'assorbimento a livello vaginale è progressivo, con livelli plasmatici persistenti. Le capsule (impiegate anche nella somministrazione *per os*) si dissolvono in vagina in 7-15

Tabella 10. Gli estrogeni nella TOS

Principio attivo	Via di somministrazione	Dosaggio disponibile
17 β estradiolo	transdermica (cerotto)	25-50 mg
17 β estradiolo emiidrato	transcutanea (gel)	In flacone multidose. Eccipiente: glicole propilenico; dose rilasciata: 0,50 mg. Dose quotidiana media 0,5 mg x 3. Superficie di applicazione: 2 volte la mano In bustine. Eccipiente: glicole propilenico; monodose 1 mg In bustine. Eccipiente: glicole propilenico; monodose 1,5 mg
17 β estradiolo emiidrato	<i>per os</i>	1 mg + NETA 0,5 mg (in combinata continua)
17 β estradiolo	<i>per os</i>	1 mg + diidrogesterone 5 mg 2 mg + diidrogesterone 10 mg (in sequenziale continua)
17 β estradiolo	<i>per os</i>	1 mg + drospirenone (2 mg) (in combinata continua)
17 β estradiolo	<i>per os</i>	1,5 mg + nomegestrolo acetato (in sequenziale ciclica)
estradiolo valerato	<i>per os</i>	2 mg in monosomministrazione
estradiolo valerato	<i>per os</i>	2 mg + CPA (1 mg, in sequenziale ciclica)
estrogeni coniugati equini (ECE)	<i>per os</i>	0,30 mg in associazione a MAP (1,5 mg, in combinata continua)

minuti, l'assorbimento è rapido, le concentrazioni endometriali nettamente superiori a quelle della somministrazione intramuscolare (Miles 1994).

Interessanti sono gli studi sulla somministrazione intravaginale di progesterone utilizzando come eccipiente un polimero bioadesivo, biocompatibile; questo permette una diffusione tissutale diretta con aspirazione intracervicale, passaggio nel circolo venoso/linfatico e successiva diffusione dalle vene utero-vaginali alle arterie (Bulletti 1997, Cicinelli 1999, De Ziegler 1999). Il progesterone così somministrato raggiunge un'elevata concentrazione intrauterina con effetti biologici sui recettori endometriali, pur in presenza di bassi livelli circolanti. Anche la somministrazione di progesterone micronizzato in capsule molli (le stesse impiegate per la via orale) determina un importante effetto endometriale, a fronte di livelli plasmatici inferiori a quelli attesi per una normale fase luteale. E' raccomandata l'introduzione dei vari presidi fino al terzo superiore della vagina.

Nella **somministrazione *per os*** (l'ingestione concomitante di alimenti ne stimola assorbimento e biodisponibilità), il picco plasmatico si ottiene intorno alla seconda ora. I metaboliti che ne derivano (5 α e 5 β pregnan-3 α -olo-20-one) presentano affinità per i recettori GABAergici, con effetto ipnoinducendo in soggetti sensibili.

Tabella 11a. Preparazioni di progesterone naturale disponibili per la TOS

Via di somministrazione	Dosaggio disponibile
<i>Per os</i> , micronizzato	100-200 mg
Via vaginale micronizzato in crema; ovuli	100-200 mg
Micronizzato in gel policarbofilico	90 mg
Via intramuscolare	100 mg

Sono disponibili in commercio vari progestinici a prevalente somministrazione orale:

- progestinici (correlati al progesterone) a pura attività progestinica:
 - ad attività progestinica + attività antiandrogena
 - ad attività progestinica + residua attività glucocorticoide
 - ad attività progestinica + attività antiandrogena + attività antimineralcorticoide;
- progestinici (correlati al testosterone) a residua attività androgenica:
 - a residua attività androgenica + estrogenica.

La scelta del progestinico è importante per le implicazioni cliniche e metaboliche (vedi la tabella 11a sopra e la tabella 11b a pagina 53). Il progestinico ideale per la TOS non dovrebbe avere impatto negativo sul metabolismo lipidico e glicidico e sul sistema emostatico e non dovrebbe indurre incremento dei livelli pressori. La sua attività progestazionale dovrebbe essere buona e l'emivita tale da consentire un'unica somministrazione giornaliera.

Progesterone e diidrogesterone esercitano la minima azione sul metabolismo dei carboidrati, mentre i 19 nor-derivati del testosterone con residua attività androgenica hanno l'azione più importante; anche la via di somministrazione ne condiziona il profilo metabolico, che risulta migliore in somministrazione transdermica; inoltre, l'elevata potenza progestinica che li caratterizza ne consente l'impiego a basso dosaggio.

Trattamenti a lungo termine pongono il problema del potenziale rischio di patologia neoplastica della mammella. I meccanismi chiamati in causa sono rappresentati dalla capacità del progestinico di incrementare l'IGF1, dall'affinità di legame ai recettori per il progesterone (Stanczyk 2013), dall'elevata e prolungata attività progestinica (Kuhl 2005, Stanczyk 2013) che comporterebbe azioni non fisiologiche o sopraffisiologiche sul tessuto mammario (Campagnoli 2013). Anche l'interazione con altri recettori nucleari, quali i recettori per gli androgeni, potrebbe stimolare la proliferazione epiteliale nei soggetti con recettori negativi per estrogeni e positivi per HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor) come prospettato dai dati preliminari di Birrel (2007) e da Campagnoli (2013) nell'importante revisione della questione (vedi la tabella 12 a pagina 54). Si apre quindi la necessità di ulteriori studi in questo settore.

La somministrazione intracavitaria di levonorgestrel (LNG)

Il sistema intrauterino determina un rilascio locale di 20 µg/di di LNG, cui conseguono livelli plasmatici molto bassi (<0,2 ng/mL). L'alta concentrazione intracavitaria di LNG è capace di determinare una significativa inibizione della proliferazione endometriale. Il sistema endouterino è stato impiegato nella TOS per evitare gli effetti sistemici dei progestinici e controbilanciare

Tabella 11b. Progestinici attualmente impiegati negli schemi di TOS

Principio attivo	Dosaggio, emivita e via di somministrazione	Caratteristiche farmacologiche
diidrogesterone	<i>per os</i> : 5-10 mg emivita 2 ore disponibile in monosomm. disponibile in associazione a E2 1 mg in combinata continua disponibile in associazione a E2 2 mg in sequenziale continua	pura attività progestinica
17 OH progesterone derivati		
medrossiprogestosterone acetato	<i>per os</i> : 1,5-2,5-5-10 mg emivita 14 ore disponibile in monosomm. disponibile in associazione a E2 V 2 mg in sequenziale ciclica	attività progestinica + residua modesta attività mineralcorticoide e glucocorticoide
ciproterone acetato	<i>per os</i> : 1-2 mg emivita 48 ore disponibile in associazione a E2 V 2 mg in sequenziale ciclica	attività progestinica + attività antiandrogena
ciproterone acetato	<i>per os</i> : 1-2 mg emivita 48 ore disponibile in associazione a E2 V 2 mg in sequenziale ciclica	attività progestinica + attività antiandrogena
19 nor progesterone derivati		
nomegestrolo acetato	<i>per os</i> : 2,5-5 mg emivita 30-50 ore	attività progestinica + modesta attività antiandrogena
19 nor testosterone derivati		
noretisterone acetato (NETA)	<i>per os</i> : 0,5-5-10 mg <i>per os</i> : 0,5 mg + E2 1 mg emivita 8-28 ore via transdermica: <i>patch</i> bisettimanale con NETA 250 mg + E2 50 mg	attività androgenica residua, viene metabolizzato a EE con ampie variazioni inter-individuali
levonorgestrel	via transdermica <i>patch</i> settimanale in sequenziale continua (10 mg) <i>patch</i> settimanale con in combinata continua (7,5 mg) in dispositivo intrauterino a liberazione (20 mg/di)	attività androgenica residua
drospirenone (spironolattone derivato)	<i>per os</i> : 2 mg disponibile in associazione a E2 (1 mg)	attività progestinica + attività mineralcorticoide + attività antiandrogena

Tabella 12. Potenziali meccanismi di incremento del rischio mammario indotto dai progestinici

Progestinici	Meccanismo d'azione		
	Incremento IGF1	Elevata e prolungata attività progestinica	Interferenza con l'azione del DHT
progesterone	–	–	–
diidrogesterone	–	–	–
ciproterone acetato	–	+	+
MAP	+	+	+
nomegestrolo acetato	–	+	–
noretisterone acetato	+	+	+

l'azione degli estrogeni sull'endometrio, ottenendo una protezione a lungo termine: il dispositivo rimane attivo per 5 anni. Le esperienze cliniche riguardano, generalmente, la somministrazione di estrogeni per via transdermica (Suvanto-Luukkonen 1999) *patch* o gel o *per os*. Lo *spotting* è frequente nei primi mesi d'uso, l'amenorrea è riportata nel 90% dei casi dopo il primo anno d'uso.

Tibolone

Il tibolone è uno steroide sintetico, ampiamente usato in Europa da circa 20 anni, i cui metaboliti hanno un'azione estrogenica, androgenica e progestinica. La somministrazione di 2,5 mg/dì ha dato risultati positivi sulla sintomatologia vasomotoria e sul contenuto minerale osseo. Il tibolone determina anche effetti rilevanti sui sintomi correlati alla disfunzione sessuale.

Il tibolone mantiene importanti effetti clinici e metabolici anche a basse dosi: è stato, infatti, dimostrato che una sua somministrazione di 1,25 mg/dì (metà del dosaggio della preparazione attualmente in commercio) determina una netta riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali rispetto al *placebo*. In uno studio condotto per 3 anni in oltre 4.500 donne, non sono stati riportati nelle trattate aumenti di patologia coronarica e tromboembolismo venoso rispetto ai controlli, ma l'aumentato rischio di *ictus* rilevato nelle più anziane ha indotto alla sospensione del *trial*.

I dati sperimentali su tibolone e tessuto mammario sono promettenti: a livello tissutale, il tibolone induce la formazione di composti a minor attività estrogenica per un aumento dell'attività sulfotransferasica (aumentato passaggio da estrone solfato a estrone) e riduzione dell'attività sulfatasica (passaggio da estrone solfato a estrone). Nonostante queste premesse, i dati clinici non sono tra loro in accordo: il Million Women Study riporta un aumento di rischio nelle *current user* (RR 1,45; limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 1,68), lo studio LIFT evidenzia una riduzione (RR 0,32), lo studio LIBERATE (Livial Intervention following breast cancer, Efficacy, Recurrence and Tolerability) programmato per verificare sicurezza ed efficacia del tibolone sulla sintomatologia vasomotoria in donne con storia personale di cancro della mammella (3.148 donne sopravvissute a carcinoma mammella randomizzate all'uso di 2,5 mg di tibolone o di *placebo*) mette in evidenza un possibile aumento di rischio di ricorrenza nelle trattate (HR 1,40; limiti di confidenza al 95% da 1,16 a 1,79) (vedi il box 4 a pagina 55).

Su un piano strettamente sintomatico, con tibolone sono più frequenti i sanguinamenti vaginali nelle donne in fase post menopausale iniziale; rispetto alla terapia combinata con estrogeni

Box 4. Effetti del Tibolone (Santen 2013)

Riduce i sintomi vasomotori e migliora i sintomi genitourinari (tibolone 2,5 mg/di).

Riduce l'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne con osteoporosi di età >60 anni (tibolone 1,25 mg/di).

Aumenta il rischio di ricorrenza di tumore della mammella.

Aumenta il rischio di ictus nelle donne di età >60 anni, ma non nelle più giovani.

Non aumenta il rischio di iperplasia o di cancro dell'endometrio

(prove di I livello).

Riduce il rischio di tumore della mammella in donne sane in postmenopausa.

Non aumenta il rischio di VTE o CHD.

Riduce il rischio di cancro del colon.

(prove II di livello).

e progestinici il profilo dei sanguinamenti è migliore e più alta è la percentuale di donne in amenorrea (78% *vs* 45% nel LIFT *trial*); non è confermato l'aumento di rischio di iperplasia endometriale (Archer 2007); sono riportate modificazioni del profilo lipidico con riduzione di colesterolo HDL (*trial* di modesto impatto numerico).

La revisione delle pregresse esperienze terapeutiche

L'ultimo decennio è stato caratterizzato da un attento riesame dei rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare. Infatti, nel 2002 fu pubblicato lo studio Women's Health Initiative (WHI), condotto in doppio cieco, randomizzato con *placebo*, concepito per valutare gli effetti di una terapia estroprogestinica combinata in una popolazione di donne in postmenopausa di età compresa tra i 50 e i 79 anni. Delle 16.608 donne reclutate per lo studio, 8.506 furono assegnate al gruppo trattato con estrogeni coniugati orali (0,625 mg/di) più progestinico (medrossiprogesterone acetato MPA 2,5 mg/di), mentre le altre 8.102 donne al gruppo *placebo*. Tale studio originariamente programmato per 7/8 anni fu bloccato dopo circa 5 anni, perché i rischi per la salute furono considerati più elevati dei benefici. Va puntualizzato che questo ampio studio è stato condotto in una popolazione di donne in postmenopausa con caratteristiche totalmente diverse da quelle solitamente considerate idonee al trattamento con TOS. Infatti, il WHI non ha arruolato una popolazione di donne in postmenopausa sane, come ripetutamente affermato nel lavoro e nell'editoriale di accompagnamento (Writing Group 2002, Fletcher 2002): fra la popolazione selezionata, il 75% aveva più di 65 anni; per scelta del protocollo le donne dovevano essere asintomatiche, ma, tra le arruolate, il 35% era trattato per ipertensione (e solo un terzo di queste aveva raggiunto un buon controllo farmacologico dei valori pressori), il 35% era in sovrappeso (IMC tra 25 e 29), il 34% era obeso (IMC >30), il 4% diabetico, il 12,5% aveva livelli di colesterolo tanto elevati da richiedere terapia medica e il 6,9% faceva uso di statine. Inoltre, il modo con cui sono stati riportati i risultati del WHI riguardo all'incremento del rischio di carcinoma della mammella, di malattie cardiovascolari, di ictus e di trombosi venosa profonda dalla stampa non specializzata, ha provocato un allarme ingiustificato e sproporzionato nella classe medica e tra le donne. E' essenziale sottolineare che il lieve aumento del numero di donne con

carcinoma della mammella nel gruppo trattato è lo stesso già riportato da altri grossi studi osservazionali e di popolazione. Le donne che assumevano TOS mostravano un 26% d'incremento dei casi di carcinoma invasivo della mammella (38 casi tra le donne in trattamento con TOS verso 30 casi nel gruppo del *placebo*, per 10.000 donne-anno). Non vi erano differenze significative tra i due gruppi per il carcinoma della mammella in situ.

E' interessante notare come nelle donne non trattate con terapia ormonale prima dell'entrata nello studio, la durata della TOS (5,2 anni) non ha apportato un aumento di rischio del carcinoma della mammella; l'incremento del rischio è stato osservato soltanto nelle donne che erano state trattate in precedenza con ormoni per 5-10 anni.

Il WHI ha dimostrato, inoltre, che la TOS può determinare una riduzione del 37% del rischio di carcinoma del colon retto, confermando tutti gli studi precedenti.

Il risultato inaspettato del WHI è stato l'incremento degli eventi cardiovascolari, in contrasto con tutte le prove sperimentali, epidemiologiche e degli studi osservazionali che suggeriscono che la TOS nelle donne in postmenopausa può ridurre l'incidenza di malattia coronarica. Nel gruppo trattato con TOS vi era un incremento del 29% di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo placebo (37 casi tra le donne in trattamento con TOS verso 30 casi nel gruppo placebo, per 10.000 donne-anno).

In accordo con i dati già riportati da studi sperimentali, epidemiologici e osservazionali, il gruppo trattato con TOS ha riportato un numero doppio di eventi tromboembolici rispetto al gruppo trattato con placebo (36 casi vs 16 per 10.000 donne-anno).

Il tasso di mortalità totale e quello per malattia cardiovascolare o carcinoma della mammella non sono stati influenzati dall'utilizzo della TOS.

Gli autori hanno ripetutamente affermato che i risultati del WHI hanno un'ampia applicabilità: al contrario, le limitazioni riguardanti l'età della popolazione, il suo stato di salute e altre caratteristiche, rimangono essenziali nell'interpretazione dei risultati dello studio e nella proposta di trattamento che può essere ottimale per donne più giovani, sia pure in postmenopausa. I dati del WHI e le successive raccomandazioni non possono essere trasferite ad altri tipi di TOS con altri estrogeni e progestinici, altri dosaggi e altre vie di somministrazione.

La definizione TOS è onnicomprensiva, ma non tutti i tipi di TOS sono uguali. In particolare, donne appartenenti a diversi gruppi d'età hanno esigenze diverse riguardo alla dose degli estrogeni (le meno giovani richiedono dosaggi più bassi). Il calcolo del rapporto rischi/benefici della TOS non può essere definito in assoluto. I benefici (vedi la tabella 13), devono essere valutati in relazione ai possibili rischi (vedi la tabella 14 a pagina 57) e all'eventuale comparsa di effetti collaterali (vedi la tabella 15 a pagina 57). La selezione delle donne, il *timing* d'inizio, la durata e il tipo della terapia sono i fondamenti per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, personalizzando l'approccio preventivo-terapeutico.

Tabella 13. Benefici della TOS

<p>Riduzione dei sintomi legati alla menopausa Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate Riduzione del cancro colorettales Miglioramento del quadro lipoproteico Miglioramento del metabolismo glucidico Mantenimento delle funzioni endoteliali</p>

Tabella 14. Rischi della TOS

Tromboembolismo venoso
 Calcolosi biliare
 Carcinoma mammella
 Carcinoma endometrio (se la terapia estrogenica non è adeguatamente bilanciata con progestinico)

Tabella 15. Possibili effetti collaterali della TOS

Gonfiore e dolore mammario
 Ricomparsa di flussi simil-mestruali abbondanti
 Sanguinamenti anomali
 Cefalea, aumento di peso
 Nausea, ritenzione idrica
 Irritabilità, depressione

La TOS è una delle terapie più largamente studiate ed è stata usata per più di 60 anni da più di 100 milioni di donne in postmenopausa. La decisione di iniziare la TOS per trattare la sintomatologia della menopausa è subordinata alla valutazione medica del singolo caso; esistono comunque situazioni oggettive in cui può essere fortemente consigliata, come nei casi di menopausa precoce o chirurgica e nei soggetti con forte sintomatologia.

La selezione delle donne

La selezione delle pazienti è la chiave di volta per una TOS efficace e sicura (vedi la tabella 16). La valutazione deve basarsi sull'anamnesi personale e familiare, per indirizzare eventuali provvedimenti diagnostici e la scelta della possibile TOS.

Tabella 16. Criteri di selezione della donna per la terapia ormonale sostitutiva

Anamnesi personale e familiare:

- storia ostetrica: diabete, preeclampsia, aborti abituali
- caratteristiche ciclo mestruale
- sindrome premestruale
- dismenorrea
- patologie pregresse (PCOS, fibromatosi, endometriosi, meno-metrorragie)

Valutazione clinica e del rischio mammario

Prescrizione di eventuali esami ematochimici e strumentali

Partecipazione della donna agli *screening* oncologici

La TOS non è una panacea adatta a tutte le donne, non deve essere consigliata in assenza di una chiara indicazione e le donne che presentano controindicazioni non devono essere trattate. Devono, altresì, essere valutate alcune condizioni cliniche definite controindicazioni relative, che impongono particolare attenzione nella scelta della terapia (vedi la tabella 17).

Timing d'inizio

La selezione delle pazienti (donne in età perimenopausale *vs* donne di età più avanzata) condiziona anche la profonda diversità del *timing* d'inizio della terapia.

In studi clinici randomizzati condotti in donne all'inizio della menopausa trattate per sintomatologia vasomotoria con le diverse formulazioni in commercio, non si è evidenziato alcun aumento del rischio cardiovascolare (Lobo 2004). In accordo con studi sperimentali, epidemiologici e osservazionali, l'unico reale rischio è l'aumento delle trombosi venose periferiche. Nello stesso studio WHI emerge

Tabella 17. Indicazioni e controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva

Indicazioni	Sintomatologia vasomotoria Atrofia urogenitale: sintomatologia e prevenzione Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate Prevenzione atrofia tessuto connettivo (dischi intervertebrali) Dolori muscolo-articolari migranti Modificazioni del ritmo sonno-veglia Alterazioni del tono dell'umore Modificazioni della sessualità
Controindicazioni assolute	Sanguinamento uterino anomalo non investigato Carcinoma della mammella Carcinoma endometriale o iperplasia endometriale non trattata Patologia coronarica e cerebrovascolare Tromboembolia venosa Malattie epatiche in atto <i>Porphyria cutanea tarda</i> Rifiuto della donna informata
Controindicazioni relative	Disordini convulsivi Storia di malattie tromboemboliche: preferibile via transdermica Anamnesi di epatopatia: valutazione della funzionalità epatica; preferibile via transdermica Calcolosi della colecisti: preferibile via transdermica Fibromatosi uterina: preferibile schema combinato-continuo, tibolone Endometriosi: preferibile schema combinato-continuo, tibolone Ipertensione arteriosa: preferibile schema transdermico combinato-continuo Emicrania e cefalea: preferibile schema combinato-continuo

una differenza nell'incidenza della malattia coronarica in relazione al momento d'inizio della terapia: l'aumento d'incidenza della malattia coronarica nei primi mesi di trattamento è presente solo nelle donne in cui la TOS è iniziata dopo 20 anni dalla menopausa. Al contrario, nelle donne che hanno iniziato la terapia più precocemente, fino a 5-10 anni dopo la menopausa, nonostante un profilo cardiovascolare non ottimale, non è stato evidenziato alcun incremento del rischio cardiovascolare. Il dato di per sé è molto rassicurante e ha una notevole importanza per la pratica clinica. Infatti, la percentuale delle donne di oltre 70 anni che iniziano TOS a dosaggi *standard* dopo 20 anni di menopausa non trattata, è veramente trascurabile, se non nulla.

Il momento d'inizio della TOS è fondamentale: nelle donne che iniziano la TOS entro i 60 anni di età è stata dimostrata una riduzione della mortalità, mentre nelle donne che iniziano la TOS dopo i 60 anni non si ha alcun effetto significativo (né diminuzione, né aumento) (Salpeter 2004). Le stesse considerazioni possono essere fatte per le malattie neurodegenerative. Gli studi osservazionali concordano con le esperienze della medicina di base nell'evidenziare un ruolo protettivo della TOS nelle donne che hanno iniziato il trattamento in età perimenopausale. Al contrario, nello studio WHI, in cui le funzioni cognitive sono state valutate in un sottogruppo di donne di 67 anni di età media (Shumaker 2003), le funzioni cognitive peggiorano con la TOS. Come suggerito dagli stessi autori del WHI, è verosimile che la TOS a dosi *standard*, iniziata 15-20 anni dopo la menopausa, abbia determinato effetti protrombotici, con aumento del danno vascolare cerebrale.

E' quindi necessario sottolineare che la TOS non può essere una terapia utile per la prevenzione delle malattie degenerative nei soggetti con patologia (cardiovascolare o neurovascolare) in atto, in cui specifici trattamenti (per esempio, statine) hanno un ruolo insostituibile. Gli effetti endotelio-protettivi e metabolici della TOS possono svolgere un ruolo di prevenzione primaria nei soggetti sani trattati in età perimenopausale.

Durata del trattamento

La maggiore preoccupazione che sorge con i trattamenti di lunga durata (oltre 5-10 anni di TOS) riguarda il possibile aumento delle diagnosi di tumore della mammella. Negli ultimi 25 anni oltre 50 studi epidemiologici e 6 metanalisi hanno esaminato l'associazione tra terapia ormonale e rischio di carcinoma della mammella. L'80% degli studi osservazionali non mostra alcun effetto della TOS sul rischio di cancro mammario; il 10% riporta un aumento e il 10% una riduzione del rischio (Bush 2001).

Il Million Women Study (MWS), che ha coinvolto 1.084.110 donne nel Regno Unito, per la sua natura e la sua dimensione è stato oggetto di grande attenzione mediatica; tuttavia, si tratta di uno studio osservazionale, basato sulla valutazione di un solo questionario, con numerosi difetti e interpretazioni incaute (Beral 2003). I dati del MWS suggeriscono che il rischio di sviluppare cancro alla mammella è maggiore e più precoce in donne trattate con la terapia combinata estro-progestinica rispetto a quelle trattate con soli estrogeni.

Gli effetti ampiamente valutati sul rischio di cancro alla mammella di diverse terapie combinate (Fournier 2002), dimostrano un rischio di carcinoma della mammella ridotto se non assente quando si utilizza estradiolo in associazione a progesterone naturale o didrogesterone. Questi studi sottolineano il possibile effetto di diversi progestinici sul tessuto mammario e consigliano nuovi protocolli di valutazione sugli effetti delle diverse dosi di estrogeni e progestinici e della loro combinazione sul rischio di cancro alla mammella.

Anche gli studi randomizzati non forniscono indicazioni univoche sul rischio di tumore della mammella in donne trattate con TOS. Infatti, mentre nello studio HERS non si ha un aumento del rischio del tumore mammario, nello studio WHI, che ha utilizzato lo stesso trattamento TOS con durata di esposizione minore, si ha una tendenza all'aumento. L'aumento del rischio relativo di carcinoma della mammella nel gruppo trattato è dello stesso ordine di grandezza di quello già riportato da altri studi osservazionali e di popolazione. In particolare, il rischio di tumore mammario si modifica sostanzialmente con gli anni di esposizione alla TOS. L'incremento del rischio è stato osservato nelle donne che erano state trattate in precedenza con ormoni per 5-10 anni, che devono essere quindi sommati ai 5 anni di durata dello studio. E' quindi logico concludere che il rischio di tumore della mammella aumenta nelle donne trattate con TOS almeno dopo 10-15 anni di terapia.

Lo studio WHI fornisce, comunque, importanti indicazioni sul possibile ruolo delle diverse componenti della TOS. Infatti, nel WHI è stato incluso un gruppo di donne isterectomizzate trattate esclusivamente con estrogeni coniugati orali (0,625 mg/di) senza l'aggiunta del progestinico (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004). La somministrazione a lungo termine (oltre 7 anni) di soli estrogeni non è associata a nessun incremento di cancro mammario con una tendenza inoltre alla riduzione del rischio (-20%, non statisticamente significativo). Questo dato costituisce di per sé il miglior attestato di sicurezza per la terapia estrogenica in postmenopausa.

La scelta della terapia

Non esiste una terapia ideale, adeguata per tutte le donne, in ogni condizione clinica e anagrafica. Lo schema terapeutico va personalizzato in relazione al profilo clinico-anamnestico della paziente, alle caratteristiche del preparato, al suo dosaggio e via di somministrazione. In genere, sono sufficienti, 3-4 anni di terapia, da concludere con riduzione delle dosi a scalare. E' sempre opportuno impiegare la dose minima efficace. Oggi sono a disposizione numerosi preparati di TOS a basse dosi (estrogeni coniugati 0,3-0,45 mg o estradiolo orale 1 mg), che consentono un controllo adeguato della sintomatologia e della perdita di massa ossea postmenopausale (Lindsay 2002). Queste formulazioni sono efficaci, danno un buon controllo del sanguinamento e della stimolazione endometriale (vedi il box 5). Nelle donne a rischio di trombosi venosa è opportuno utilizzare le preparazioni transdermiche, che hanno un minore impatto sul sistema emocoagulativo (Scarabin 2003).

La risposta terapeutica è, comunque, estremamente variabile da soggetto a soggetto.

Box 5. Effetti della TOS a basso dosaggio

- Miglioramento dei sintomi clinici
- Miglioramento del tono dell'umore e della qualità di vita
- Migliore qualità del sonno
- Ripristino del *turnover* osseo
- Prevenzione della perdita di massa ossea
- Minimi effetti collaterali

Condizioni cliniche da valutare in modo particolare prima di intraprendere la TOS

Endometriosi

In soggetti sottoposti a isterectomia e ovaro-salpingectomia bilaterale con possibile interessamento anche di tessuti non appartenenti alla sfera ginecologica in giovani donne:

- non c'è accordo sulla risposta alla TOS del tessuto endometriosico localizzato in sede ectopica;
- la terapia con estrogeni va attuata con il dosaggio minimo utile alla risoluzione clinica della sintomatologia; non sono disponibili dati in merito alla possibile riduzione del rischio di recidive se è associato progesterone/progestinico; preferibile l'utilizzo di uno schema combinato-continuo o del tibolone;
- in caso di ricomparsa della sintomatologia clinica correlabile all'endometriosi (dolore pelvico, dispareunia profonda, perdite ematiche rettali), va rivalutata una possibile malattia residua. Non è definito il valore diagnostico dell'ultrasonografia: se il sospetto di recidiva è consistente va eseguita la laparoscopia.

Fibromi uterini

I dosaggi di estrogeni e progestinici comunemente impiegati nella TOS generalmente non ne stimolano la crescita: quindi, la fibromatosi uterina non rappresenta una controindicazione alla TOS. Esiste una riserva per i fibromi sottomucosi, per i quali può ricomparire, in corso di TOS, la sintomatologia menometrorragica presente nella vita fertile.

E' di fondamentale importanza la valutazione dell'anamnesi ginecologica (metrorragie, *spotting*) e della sede dei fibromi, prima di iniziare il trattamento; è consigliabile scegliere uno schema combinato-continuo e fare il *follow-up* con monitoraggio ecografico.

Carcinoma endometriale

In soggetti sottoposti a isterectomia e ovarosalingectomia bilaterale non sono disponibili dati provenienti da studi clinici randomizzati controllati.

Patologia benigna della mammella

Non vi è controindicazioni alla TOS.

Nelle iperplasie lobulari e duttali con atipie, la TOS può aumentare il rischio di carcinoma della mammella, ma i dati sono contraddittori.

Ipertrigliceridemia

Le forme isolate sono rare; generalmente sono associate a ipercolesterolemia.

Gli estrogeni orali tendono a determinare un aumento dei livelli di trigliceridi; l'E2 transdermico è metabolicamente neutro o ne riduce i livelli.

I progestinici C21-derivati (MAP, diidrogesterone) e i progestinici C21,19 nor-derivati (nomegestrolo acetato) non ostacolano l'aumento dei trigliceridi estrogeno-indotto; i C19-derivati (NETA, LNG) abbassano i livelli dei trigliceridi, in relazione al dosaggio impiegato.

Diabete

La somministrazione di E2 *per os* al dosaggio di 2 mg/dì e la somministrazione di E2 transdermico alla dose di 50 mcg/dì sembrano avere effetti benefici sul metabolismo glucidico.

La somministrazione di noretisterone acetato (NETA, 1 mg/dì) *per os* o transdermico (0,25 mg/dì)

in associazione a 17 β -E2 *per os* o transdermico non modifica la sensibilità periferica all'insulina. Il diidrogesterone, alla dose di 10 mg/dì *per os*, non modifica gli effetti benefici del 17 β -E2 somministrato *per os*.

E' consigliabile impiegare estradiolo per via transdermica, estrogeni *per os* a basse dosi (1 mg di 17 β -E2) e progesterone naturale o, in via subordinata, progestinici non androgenici.

In presenza di ipertrigliceridemia, è preferibile l'E2 transdermico.

Ipertensione

L'ipertensione arteriosa non rappresenta una controindicazione alla TOS che, anzi, può modificarla in senso favorevole. Si raccomanda, comunque, il monitoraggio dei valori pressori durante i primi mesi di trattamento. E' preferibile l'uso di estradiolo transdermico e di progesterone naturale o di estradiolo orale a basse dosi associato a drospirenone, progestinico con azione antimineralecorticoide.

Emicrania e cefalea

Gli schemi a basso dosaggio combinato-continuo sono meglio tollerati rispetto allo schema ciclico; è consigliabile la via di somministrazione transdermica, che garantisce livelli ematici di estrogeni più costanti nel tempo.

Lupus eritematoso sistemico

Costituisce una generica controindicazione. Anche se l'E2 in somministrazione transdermica in associazione a progesterone naturale, a basso dosaggio, in donne non SLE ha dato risultati rassicuranti sul versante venoso e un buon profilo coagulativo, la decisione di prescrivere la TOS in soggetti SLE deve essere particolarmente prudente (Gompel 2008).

Calcolosi della colecisti

E' preferibile la via transdermica.

Epatopatia in anamnesi

La TOS a dosaggio *standard* non è associata ad alterazioni epatiche e non è controindicata in pazienti con malattia epatica cronica che hanno normali test di funzionalità epatica; è comunque preferibile, in queste situazioni, la via transdermica.

Intolleranza a progesterone e progestinici

La somministrazione di progesterone o progestinici in corso di TOS può indurre una tensione premestruale del tutto simile alla sindrome premestruale.

Vi sono pochi dati su tipo e dosaggio del progestinico capaci di innescare la sindrome e l'occorrenza della sindrome nel corso della vita fertile non aumenta, necessariamente, la probabilità di una sintomatologia simile in corso di TOS.

In questi casi, può essere indicato l'inserimento di spirale medicata con levonorgestre (Mirena).

La terapia della menopausa precoce

Uno stile di vita con alimentazione corretta, limitato uso di sale, assunzione giornaliera di alcol non superiore ai 20 g, non fumo e regolare attività fisica, è condizione fondamentale di buona salute.

La scelta della terapia ormonale sostitutiva non può prescindere da:

- eziologia della POI (insufficienza ovarica precoce) (patologia neoplastica ormono o non ormonodipendente, genetica, immunologica, eccetera);
- fattori di rischio congeniti o acquisiti di cui la donna è portatrice;
- età della paziente al momento in cui il danno ovarico si è verificato (prima di aver raggiunto il completo sviluppo puberale, in esso compresa la maturazione del tratto genitale e il completamento del picco di massa ossea) o dopo anni di funzione mestruale presente.

Obiettivi della terapia per soggetti con POI intervenuta dopo acquisizione del picco di massa ossea

Correzione del deficit estrogenico con recupero o meno della mestruazione (possono essere concordati con la paziente regimi estesi che non prevedono la ricorrenza mensile della mestruazione), per ottenere la prevenzione della patologia cardiovascolare, il miglioramento funzione cognitiva e del benessere personale, il miglioramento della funzione sessuale, la preparazione dell'endometrio a programmi di fecondazione assistita, se richiesto.

La terapia è raccomandata almeno fino all'età della fisiologica menopausa (de Villiers 2013, Donati Sarti 2013, Panay 2013).

Quale terapia: tipo di estrogeni, impiego di androgeni; dosaggio, schema di somministrazione

Gli estrogeni in somministrazione transdermica dovrebbero essere la prima scelta nelle pazienti in sovrappeso od obese o comunque in tutti i soggetti a maggior rischio tromboembolico venoso (TEV). Sulla base di osservazioni cliniche e dati sperimentali, pur in assenza di studi randomizzati, si può affermare che l'estradiolo così somministrato non aumenta il rischio TEV. Progesterone e diidrogesterone (necessaria supplementazione in donne non isterectomizzate) possiedono un miglior profilo rispetto ad altri progestinici per quanto riguarda il rischio TEV (EMAS 2011).

La contraccezione ormonale combinata (COC)

E' indicata nelle pazienti che non accettano il rischio di una gravidanza, nelle giovanissime che possono, negli anni, aver una minor *compliance* verso la TOS tradizionale e desiderano un trattamento non diverso rispetto alle coetanee che usano i COC come contraccettivo; per il loro impiego devono essere valutati i ben noti fattori di rischio che ne controindicano l'uso come da linee guida WHO, RCOG e altre. Da considerare l'impiego di associazioni con estrogeni naturali che possono essere considerati, da un punto di vista metabolico, un ponte ideale tra contraccezione e TOS.

Particolare attenzione va riservata all'impegno della COC nelle POI conseguenti al trattamento di neoplasie non ginecologiche (valutare anemia e rischio TEV); per POI post neoplasie ginecologiche (mammella, endometrio, ovaio) esistono protocolli specifici.

Supplementazione con androgeni

Dai dati italiani (Donati Sarti 2013) riferiti a 2.428 donne in menopausa naturale e chirurgica, l'estrogeno terapia sostitutiva (*per os* o transdermica) si associa a un più basso rischio di riduzione della funzione sessuale. Il trattamento con androgeni dovrebbe pertanto essere riservato a donne con evidenti segni clinici e sintomi d'insufficienza androgenica (desiderio sessuale ipoattivo o assente) particolarmente rilevanti in giovani donne con POI chirurgica.

Attualmente, non sono disponibili in Italia preparati di testosterone con dosaggio adeguato al sesso femminile. I dati disponibili dalla letteratura internazionale sulla POI evidenziano un aumento del

BMD su femore, ma non su colonna, dopo trattamento con dosi fisiologiche di testosterone ed estradiolo in somministrazione transdermica *versus* controlli (Popat 2014). Dati sporadici sono presenti su qualità di vita, autostima e tono dell'umore; un lavoro recente (Guerrieri 2014) non trova risposta significativa al trattamento con E2 (100 mg in *patch*) supplementato con MAP (10 mg x 12 giorni) in associazione a testosterone (150 mg) in somministrazione transdermica.

Dati ancora controversi sono presenti sul DHEA (per altro non disponibile in Italia) pre-ormone essenziale nella steroidogenesi ovarica, presente in concentrazioni elevate in età fertile e in progressiva riduzione con l'età. La somministrazione di 25 mg/dì sembra avere effetti positivi su funzioni cognitive e memoria, non sulla funzione sessuale. Il suo ruolo come promotore di fertilità è ampiamente discusso negli ultimi anni.

Il trattamento dell'atrofia vaginale

Gli estrogeni sono i principali regolatori della fisiologia vaginale; recettori estrogenici sono presenti a livello di vulva, vagina, muscolatura del pavimento pelvico, uretra e vescica. Bassi livelli ematici di estrogeni (<20 pg/ml) sono associati a diminuzione del flusso ematico vaginale, della secrezione ghiandolare, dello spessore della mucosa e dei lattobacilli e aumento del PH, con la conseguente tendenza a sviluppare vaginiti ricorrenti, suscettibilità ai traumi, dispareunia e bruciore.

L'atrofia vaginale può incidere negativamente sulla qualità di vita, specialmente nelle pazienti in menopausa iatrogena; donne in trattamento chemioterapico, in particolare con agenti alchilanti, presentano nel 19% dei casi una secchezza vaginale grave con dispareunia e importanti ripercussioni sulla libido. Inoltre, nell'ambito dei trattamenti per il carcinoma mammario, l'uso di inibitori dell'aromatasi sembra essere maggiormente associato ad atrofia vaginale. Tra i numerosi studi disponibili, il grande studio prospettico, con 5 anni di *follow-up*, The Quality of Life sub-study of ATAC (Aduvant breast cancer trial), riporta un incremento significativo della secchezza vaginale, dispareunia e perdita di interesse sessuale nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi, superiore rispetto a quello delle pazienti trattate con tamoxifene; anche di questo farmaco, peraltro, sono state messe in evidenza significative ripercussioni sulla libido (Fallowfield 2004 e 2006).

Sicuramente, le terapie non ormonali devono rappresentare la prima scelta nelle pazienti con neoplasie estrogeno dipendenti. Rimane ancora poco studiata in questo gruppo di pazienti la terapia estrogenica locale. Gli scarsi dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che possa essere somministrata in modo relativamente sicuro nelle donne in trattamento con tamoxifene, mentre non dovrebbe essere utilizzata in donne in terapia con inibitori dell'aromatasi. Sono assolutamente necessari studi a lungo termine per definire la sicurezza di trattamenti estrogenici locali in queste pazienti.

Preparati estrogenici

In Italia sono disponibili varie formulazioni:

- **estriolo** in crema (dose unitaria iniziale di 0,5 mg/dì per 3 settimane, quindi 2 volte/settimana come mantenimento), gel (dose unitaria iniziale 50 mcg per 2 settimane, quindi 2 volte/settimana), ovuli (dose unitaria iniziale 1 mg per 2 settimane, quindi 2 volte/settimana); gli schemi posologici possono essere individualizzati con somministrazione superiore a 2 volte/settimana;
- **promestriene** in crema (dose unitaria 3 mg), capsule vaginali (dose unitaria 10 mg);

- **estradiolo** in sistemi vaginali (dose unitaria 0,10 mg), anello vaginale (7,5 mcg/24 ore per 90 giorni).

La somministrazione intra-vaginale di estriolo in crema alla dose unitaria di 0,5 mg permette di raggiungere dopo 30-60 minuti una concentrazione ematica di $82,1 \pm 4,9$ pg/ml; la formulazione di estriolo in gel alla dose unitaria di 50 mcg determina un picco plasmatico dopo le prime ore di somministrazione intorno ai 100 pg/ml, che si riduce fino a livelli trascurabili dopo alcune ore.

La somministrazione intra-vaginale di estradiolo in compresse film-rivestite della dose di 25 mg induce valori stabili di estradiolo pari a 5-10 pg/ml con un picco di 48 pg/ml dopo somministrazione di una singola dose. Del tutto recentemente, per minimizzare l'esposizione agli estrogeni, sono state commercializzate anche in Italia le compresse della dose di 10 mg (a sostituzione delle precedenti); i dati disponibili evidenziano l'efficacia clinica e la sicurezza (Simon 2008) di questo dosaggio ultra basso (**prova di livello I**).

E' disponibile anche un anello vaginale a rilascio di 17β estradiolo che assicura livelli costanti (7,5 microgrammi/24 h) per almeno 90 giorni, dopo un breve picco iniziale di circa 55 pg/ml (Cmax) entro 3 ore (Tmax). Successivamente, le concentrazioni plasmatiche di estradiolo tornano ai livelli della post-menopausa (<20 pg/ml), mantenendo un livello costante ≤ 10 pg/ml a partire dal 2°-3° giorno. Lo spessore endometriale controllato ecograficamente è rimasto costante, il test al progesterone negativo.

Dati, a 12 mesi, di confronto tra impiego di basse dosi di estradiolo dismesse da anello vaginale e somministrazione intravaginale in compresse (Vagifem 25 mg) assicurano un miglioramento dei sintomi soggettivi e una buona sicurezza endometriale (Weisberg 2005).

Uno studio condotto da Biglia nel 2010 su un gruppo di pazienti con pregresso carcinoma mammario, ha riportato un effetto positivo sul tratto urogenitale con estriolo in crema vaginale (0,25 mg) ed estradiolo in compresse vaginali (12,5 mg due volte la settimana); non sono riportati sostanziali incrementi nei livelli plasmatici di estrogeni in nessuno dei due trattamenti.

La somministrazione intravaginale di promestriene non influenza i livelli di estrogeni circolanti, nè quelli delle gonadotropine ipofisarie; il promestriene, infatti, è il dietero dell'estradiolo e tale processo di dieterificazione determina la peculiarità della molecola, che viene assorbita a livello vaginale con un'azione puramente locale, priva di effetti sistemici.

La NAMS (North American Menopause Society), nel più recente *position statement* relativo al trattamento ormonale vaginale, sottolinea l'importanza di un *counselling* adeguato da parte dell'oncologo per le pazienti con pregressa neoplasia estrogeno-sensibile nella scelta della terapia locale. Sono, comunque, indispensabili ulteriori acquisizioni per assicurare un miglioramento della qualità di vita a queste pazienti che vanno incontro a gravi ripercussioni sulla sfera sessuale.

La necessità di associare un progestinico ai trattamenti con estrogeni per via vaginale è stata valutata in vari studi clinici e in una revisione Cochrane della letteratura (2010) in relazione alla possibilità che anche i trattamenti locali possano indurre iperstimolazione endometriale e iperplasia. I pochi studi disponibili sono relativi all'uso della crema vaginale con estrogeni coniugati, non disponibile in Italia. Anche un'altra revisione della letteratura più recente (Lindahl 2014) sugli estrogeni per uso locale, ha concluso che in nessuno studio è stata documentata una proliferazione endometriale dopo 6-24 mesi di utilizzo. I dati di cui sopra non supportano pertanto la supplementazione con progestinici sistemici per la protezione endometriale. Questa affermazione è ulteriormente rafforzata nelle linee guida di pratica clinica della Società Internazionale della Menopausa (Pines 2007) e della NAMS (2010), che ne hanno escluso la necessità.

Trattamenti non ormonali/lubrificanti

In alternativa, il trattamento dell'atrofia vaginale può prevedere l'uso di terapie non ormonali quali lubrificanti (a base di acqua, olio, silicone, acido ialuronico) o idratanti (polimeri bioadesivi a base di policarbofil) o stimolanti il trofismo vaginale (vitamina A, E, colostro) e principi fitoterapici.

Preparati con fitoestrogeni

Alcuni dati della letteratura hanno dimostrato un effetto benefico a livello urogenitale delle preparazioni fitoestrogeniche (isoflavoni della soia e trifoglio rosso). Gli effetti, seppur minimi, di questi preparati, sono di tipo estrogenico. Otto settimane di terapia orale con 40 mg di isoflavoni del trifoglio rosso riducono le cellule parabasali e aumentano le cellule superficiali, senza esercitare un effetto significativo sullo spessore endometriale (Woods 2004). Dal momento che non sono disponibili dati di sicurezza di questi preparati nelle donne con tumori ormono-sensibili, è necessario essere cauti nel raccomandarli in queste condizioni cliniche. Anche per quanto riguarda i trattamenti vaginali a base di fitoestrogeni (isoflavoni della soia), non esistono dati di sicurezza, nel trattamento di queste pazienti. Spesso, nei preparati in commercio, gli isoflavoni della soia sono associati ad acido ialuronico e ad altri principi fitoterapici.

Trattamento laser

Il trattamento dell'atrofia vaginale può avvalersi dell'utilizzo del laser, già ampiamente utilizzato in vari settori della medicina e della chirurgia, e in particolare in odontoiatria, medicina estetica e dermatologia. L'uso di laser con particolari lunghezze d'onda e potenza, evitando gli effetti necrotizzanti e lesivi sui tessuti, può determinare un aumento controllato della temperatura delle pareti vaginali stimolando la vasodilatazione, con aumento del fluido vaginale e del trofismo tissutale. Attualmente, sono disponibili il laser frazionato a CO₂ e il laser Erbium frazionato. I dati riportati in letteratura concernono l'impiego del laser frazionato a CO₂ e dimostrano che esso favorisce lo sviluppo di nuove papille di tessuto connettivo con relativa vascolarizzazione, riattivazione dei fibroblasti e produzione di nuovo collagene (Salvatore 2015, Zerbinati 2015). I dati clinici evidenziano, nelle pazienti trattate, un miglioramento dei sintomi correlati all'atrofia vaginale, dei disturbi relativi alla sfera sessuale e della qualità di vita (Salvatore 2014, Perino 2015). Il trattamento, effettuato introducendo in vagina un manipolo che emette una luce laser a intensità e potenza controllate, dura pochi minuti ed è molto ben accettato dalla donna, essendo praticamente indolore. I vari protocolli prevedono generalmente 3 cicli a distanza di un mese l'uno dall'altro. La metodica laser rappresenta una possibilità terapeutica di notevole interesse specialmente nelle pazienti in cui non è indicato un trattamento estrogenico locale.

Sintesi dei principi generali per una corretta TOS

Le presenti raccomandazioni sono state redatte sulla base del documento congiunto SIGITE-SIM e delle recenti pubblicazioni della Endocrine Society, della North American Menopause Society e della International Menopause Society, cui si rimanda per una trattazione completa.

Il testo è principalmente ispirato al Global Consensus Statement che ha visto riunite le maggiori società scientifiche mondiali sui temi della menopausa e della terapia ormonale (The American

Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society) che hanno firmato congiuntamente il documento.

Inizio del trattamento

- Il rapporto rischi/benefici è sicuramente più favorevole nelle donne sintomatiche che iniziano una terapia ormonale prima dei 60 anni e, comunque, entro i 10 anni dall'avvento della menopausa.
- La terapia ormonale include un'ampia serie di prodotti e vie di somministrazione, con potenziali rischi e benefici che possono essere molto differenti.
- L'informazione rivolta alla paziente deve spiegare in termini semplici rischi e benefici della terapia ormonale, per una decisione consapevole e aggiornata.
- Le donne che assumono terapia ormonale devono sottoporsi a un controllo clinico almeno una volta l'anno.
- La decisione di continuare o sospendere la terapia ormonale deve essere a discrezione della donna, in base a una valutazione oggettiva dei rischi e dei benefici. Non ci sono motivi per porre limitazioni vincolanti sulla durata del trattamento.

Dosaggi e combinazioni

- La dose da impiegare è la minima efficace, iniziando con dosi basse da modificare in funzione della risposta clinica della paziente.
- Dosi più basse di quelle *standard* sono in grado di mantenere una buona efficacia sui sintomi climaterici nella maggior parte delle donne. Per questi dosaggi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi. Tuttavia, i dati di studi controllati dimostrano un effetto protettivo sulla densità minerale e sul *turnover* metabolico dell'osso, sovrapponibili ai dosaggi maggiori.
- Nelle donne con l'utero, la terapia estrogenica deve essere associata a un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale.
- Le donne sottoposte a isterectomia dovrebbero essere trattate esclusivamente con terapia estrogenica. In caso di pregressa endometriosi non è dimostrato se sia preferibile l'associazione con terapia progestinica in schema combinato-continuo o tibolone.
- I preparati estrogenici vaginali per la terapia dell'atrofia urogenitale non richiedono l'associazione progestinica.
- L'uso di un dispositivo intrauterino medicato al progestinico è razionale per la protezione endometriale.
- La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata a quelle donne con sintomi clinici di insufficienza androgenica. In donne ovariectomizzate o con insufficienza surrenalica, la terapia con androgeni ha effetti positivi significativi, in particolare sulla qualità di vita e sulla funzione sessuale.

Benefici della TOS

Sintomatologia climaterica

- La terapia ormonale è la terapia di scelta e la più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali.
- Altri disturbi correlati alla menopausa, come dolori articolari e muscolari, instabilità emotiva,

disturbi del sonno e disfunzioni sessuali (inclusa la riduzione della libido) possono migliorare durante terapia ormonale.

- La terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio è la terapia di scelta per i sintomi da atrofia genitourinaria. Non sono stati osservati rischi sistemici con basse dosi di estrogeni somministrati localmente, ma, a oggi, non ci sono dati di sicurezza per l'impiego in pazienti con pregresse neoplasie estrogeno-dipendenti e a rischio per tromboembolismo venoso.

Osteoporosi postmenopausale

- La terapia ormonale è efficace nel controllare il *turnover* metabolico dell'osso e prevenire la perdita di massa ossea correlata alla menopausa, riducendo l'incidenza di tutte le fratture osteoporotiche, incluse le fratture vertebrali e femorali.
- La terapia ormonale è indicata per la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti con menopausa precoce e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura.
- Dosi più basse di quelle *standard* possono mantenere gli effetti positivi sul *turnover* metabolico dell'osso e la densità minerale. Non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture con i bassi dosaggi. Unica eccezione è il tibolone, per cui sono disponibili dati che dimostrano una riduzione delle fratture in donne trattate con dosaggi dimezzati rispetto ai dosaggi abituali.
- La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni di età, per la sola prevenzione delle fratture osteoporotiche, deve tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della terapia ormonale in confronto ad altre terapie comprovate.
- Nella donna con più di 60 anni non è raccomandato iniziare la terapia ormonale con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi.

Patologia cardiovascolare

- La selezione delle pazienti e il momento d'inizio della terapia ormonale sono essenziali nel determinismo delle azioni degli ormoni sul sistema cardiovascolare e possono spiegare i risultati apparentemente contrastanti apparsi in letteratura.
- La terapia ormonale riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare, come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la distribuzione del grasso corporeo e la sindrome metabolica.
- La maggior parte degli studi, sia osservazionali sia randomizzati, evidenzia i potenziali benefici della terapia ormonale nel ridurre il rischio di malattia coronarica, la mortalità cardiaca e la mortalità totale, se iniziata in donne con sintomatologia climaterica, altrimenti sane, senza malattie cardiovascolari, al di sotto dei 60 anni o entro i 10 anni dall'inizio della menopausa (concetto riferito come finestra di opportunità, *window of opportunity*).
- La terapia ormonale iniziata nella donna anziana oltre i 65 anni e nelle donne con patologie cardiovascolari preesistenti, può determinare un aumento del rischio cardiovascolare.
- La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni dovrebbe essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici.
- La terapia con estrogeni da soli sembra avere un effetto più favorevole rispetto alla terapia estro progestinica. Il progesterone naturale o alcuni progestinici, come il drospirenone con proprietà antimineralcorticoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare rispetto ad altri progestinici di sintesi.
- Attualmente, non è raccomandato iniziare la terapia ormonale con il solo scopo di prevenire le malattie cardiovascolari.

Altri benefici

- La terapia ormonale ha effetti positivi su cute, tessuto connettivo, cartilagini articolari e dischi intervertebrali.
- La terapia ormonale riduce il rischio di cancro del colon retto, con una riduzione di circa 6 eventi su 10.000 donne/anno.
- Studi osservazionali dimostrano che la terapia ormonale sostitutiva in donne giovani in menopausa chirurgica può avere benefici sui disturbi cognitivi.
- Dagli studi osservazionali emergeva che la terapia ormonale è associata a un più basso rischio di morbo di Alzheimer; studi randomizzati condotti in donne di età media di oltre 69 anni non hanno confermato questi dati. La terapia ormonale non migliora i sintomi, né rallenta la progressione della malattia nelle donne con morbo di Alzheimer.

Potenziali effetti collaterali gravi della terapia ormonale

Cancro della mammella

- Il grado di associazione tra cancro della mammella e terapia ormonale in postmenopausa risulta controverso. Il rischio attribuibile alla terapia ormonale sostitutiva è sicuramente basso.
- Il rischio per le donne che utilizzano prodotti combinati estro-progestinici è di circa 8 casi in più per ogni 10.000 donne/anno.
- La somministrazione di soli estrogeni coniugati in donne isterectomizzate per 7-15 anni non aumenta il rischio di carcinoma della mammella (circa 7 casi in meno per ogni 10.000 donne/anno)
- Studi osservazionali europei suggeriscono che la somministrazione di estradiolo in associazione con progesterone micronizzato o didrogesterone non sembra essere associata a un aumento del rischio di cancro della mammella, come avviene con altri progestinici di sintesi.
- La somministrazione di tibolone non determina un aumento del rischio di tumore della mammella.
- Una maggiore densità alla mammografia basale, prima dell'inizio del trattamento ormonale, si correla al rischio di cancro della mammella.
- Il rischio di carcinoma della mammella diminuisce rapidamente dopo la cessazione della terapia ormonale. Dopo 5 anni, il rischio non sembra maggiore di quello delle donne che non hanno mai fatto terapia ormonale.
- Un pregresso cancro della mammella è una controindicazione alla terapia ormonale, incluso il tibolone e la terapia topica vaginale.
- Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoterapici nelle donne con pregresso cancro della mammella. Pertanto, questi preparati anche locali devono essere considerati controindicati nelle donne con pregresso cancro della mammella.

Cancro dell'endometrio

- La terapia sistemica con soli estrogeni induce una stimolazione dell'endometrio correlata alla dose, con aumento del rischio d'iperplasia e carcinoma dell'endometrio.
- La terapia ormonale combinata continua e il tibolone riducono il rischio di tumore dell'endometrio.
- Le terapie sequenziali portano a un lieve, ma significativo, aumento del rischio dopo 3-5 anni di utilizzo.

- I nuovi schemi di terapia a basso dosaggio causano minore stimolazione endometriale e minore frequenza di sanguinamento.
- Agli effetti protettivi del progestinico sull'endometrio devono essere contrapposti i possibili effetti avversi sul cancro della mammella.
- I dispositivi per la somministrazione intrauterina del progestinico possono presentare vantaggi.
- Un pregresso cancro dell'endometrio è una controindicazione alla terapia sostitutiva, incluso il tibolone e la terapia topica vaginale.
- Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoterapici nelle donne con pregresso cancro dell'endometrio. Pertanto, questi preparati anche locali devono essere considerati controindicati nelle donne con pregresso cancro dell'endometrio.

Tromboembolismo venoso

- Il rischio di tromboembolismo venoso durante la terapia ormonale sostitutiva è correlato con l'età (è minimo sino ai 60 anni) e l'IMC; in particolare, è più alto nei primi 6-12 mesi di terapia ormonale.
- Studi osservazionali hanno ripetutamente dimostrato che la terapia estrogenica transdermica, sembra eliminare il rischio tromboembolico associato con la terapia orale. L'impatto del rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico.
- Il tibolone non sembra aumentare il rischio di trombosi venosa.
- Il rischio di *ictus* è correlato all'età. L'incremento del rischio di *ictus* ischemico è quantificabile nell'ordine di 1 caso in più/1.000 donne l'anno, il che, per definizione, è un evento raro. Comunque, il rischio non risulta aumentato nel gruppo di donne normotese di età tra i 50 e i 59 anni. La terapia ormonale può aumentare il rischio di *ictus* se iniziata dopo i 60 anni.
- Studi osservazionali hanno ripetutamente dimostrato che la terapia estrogenica transdermica sembra eliminare il rischio di *ictus* associato con la terapia orale.
- I dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono incoraggianti.
- Uno *screening* di popolazione per trombofilia non è indicato. *Screening* selettivi possono essere indicati sulla base della storia personale e familiare.

Terapia con androgeni

- La somministrazione di androgeni dovrebbe essere riservata a donne selezionate in cui un deficit androgenico può essere responsabile di un'insufficiente risposta alla terapia ormonale.
- Studi clinici randomizzati hanno dimostrato effetti positivi della somministrazione di testosterone a basse dosi in particolare sulla qualità della vita e sulla funzione sessuale.
- Studi clinici mostrano effetti positivi della somministrazione di tibolone sulla risposta sessuale
- Attualmente, non è più disponibile in Italia la terapia con testosterone transdermico per i disturbi della sfera sessuale in climaterio.

Preparati disponibili in commercio per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) ®

Estrogeni

17 beta-estradiolo

via transdermica (dose/24h)

bisettimanale (25, 50 mcg)

Armonil

Dermestril
 Epiestrol
 Estraderm MX
 settimanale (25,50 mcg)
 Armonil septem
 Climara
 Dermestril septem

via transcutanea (gel, dose/24h)

Estreva (0,5 mg)
 Sandrena (1 mg)
 Gelestra (1,5 mg)
 Ginaikos (2,5 gr)

via vaginale (dose/24h)

Colpogyn crema (estriolo 0,5 mg) e ovuli (estriolo 1 mg)
 Gelistrol gel vaginale (estriolo 50 mcg/g)
 Colpotrophine crema (promestriene 3-6 mg e ovuli (promestriene 10 mg)
 Estring anello vaginale (estradiolo 0,75 mg)
 Vagifem sistemi vaginali (estradiolo 0,10 mg)

via orale

Progynova (estradiolo valerato, cpr 2 mg)

Progesterone

via orale/vaginale

Progeffik (100 mg e 200 mg cps molli)
 Prometrium (100 mg e 200 mg cps molli)

via vaginale

Crinone 8 (gel 8%)
 Esolut (ovuli 200 mg)
 Esolut (crema vaginale 100 mg per applicatore)

Progestinici

via orale

Farlutal 10/20 mg-Provera G 5/10 mg, MAP
 Primolut Nor 10 mg, noretisterone acetato
 Dufaston 10 mg, diidrogesterone
 Androcur 50 mg, ciproterone acetato
 Lutenyl 5 mg, nomegestrolo acetato

Preparati combinati

via transdermica

Combiseven (rilascio di $17\text{-}\beta\text{E}_2$ 50 mcg + LNG 10 mcg in sequenziale continua)
 Estalis sequi (rilascio di $17\text{-}\beta\text{E}_2$ 50 mcg + NETA 250 mcg ; sequenziale continua)

via orale

17 β estradiolo + progestinico:

Activelle cps (estradiolo 2 mg + NETA 1 mg)

Angeliq (estradiolo 1 mg+ drospirenone 2 mg)

Femoston 1/5 Conti cps (estradiolo 1 mg + diidrogesterone 5 mg in combinata continua)

Femoston 1/10 cps (estradiolo 1 mg + diidrogesterone 10 mg, in sequenziale continua)

Femoston 2/10 cps (estradiolo 2 mg + diidrogesterone 10 mg in sequenziale continua)

Estradiolo valerato + progestinico:

Climen 21 cps (11 cp: estradiolo valerato 2 mg; 10 cp: estradiolo valerato 2 mg + ciproterone acetato 1 mg)

Filena 21 cps (11 cp: estradiolo valerato 2 mg; 10 cp: estradiolo valerato 2 mg + medrossiprogesterone acetato 10 mg)

Estrogeni coniugati equini + progestinico:

Premia (estrogeni coniugati 0,30 mg + MPA 1,5 mg in combinata continua)

Altri preparati

Livial cp 2,5 mg (tibolone)

Dispositivi intrauterini medicati

Mirena LNG 20 mcg/dì

Terapia antiosteoporotica

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese a impedire o rallentare la sua comparsa e si attua mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta) ed eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) possono essere consigliati a tutti. Una dieta adeguata con giusto apporto di vitamina D, ma anche equilibrata con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi, può essere utile anche in età giovanile, per ottimizzare il picco di massa ossea. L'utilizzo di farmaci, nella prevenzione dell'osteoporosi, non è quasi mai giustificato.

Attività fisica

E' noto che periodi anche brevi d'immobilizzazione sono assai deleteri per la massa ossea ed è quindi importante mantenere un minimo grado di attività fisica. In donne in postmenopausa, l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (per esempio *jogging*, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica).

Soglia d'intervento

La stima del rischio e quindi della soglia d'intervento farmacologico devono basarsi sia sul valore densitometrico sia su fattori di rischio clinico. La quantificazione di tale rischio fornisce un dato "istantaneo" che deve essere ri-stimato in termini di *life-time risk* o, più convenientemente, di *10 year fracture risk* (10YFR). Il calcolo è reso complesso dalla necessità di tener conto dell'attesa di vita e del peggioramento dei fattori di rischio (sia BMD, sia fattori di rischio clinico) che, in gran parte dei casi, tenderanno a comparire o ad aggravarsi nei successivi 10 anni.

In una recente pubblicazione dell'OMS (WHO Technical Report 2008) sono state riportate numerose tabelle in cui viene correlato il rischio di frattura (per siti multipli o per il femore) a 10 anni con età, IMC, *T-score* al collo femorale e altri fattori di rischio clinici più comuni. Questi dati sono stati elaborati con un algoritmo predittivo denominato FRAX®, che è di libero utilizzo, ma segreto, anzi, coperto da brevetto. Più critica, invece, appare la validità del FRAX per quanto attiene il peso aggiuntivo sul rischio di fratture legate ai fattori di rischio clinico. Per esempio, quando la predizione del rischio viene utilizzata per l'identificazione della soglia di trattamento farmacologico, non si può prescindere dalle norme nazionali che regolano la rimborsabilità dei farmaci. In Italia, la Nota 79 identifica come soggetti ad alto rischio pazienti già incorsi in una frattura vertebrale o di femore o in terapia con dosi di cortisonici >5 mg (prednisone equivalente)/di; in un algoritmo di stima del rischio applicato alla popolazione italiana questi pazienti non dovrebbero essere inclusi. Va anche ricordato come, in questi casi, il rischio sia sufficientemente alto da poter prescindere da altri fattori di rischio, inclusa la BMD.

Per ovviare a questi e ad altri limiti, le tabelle del WHO Technical Report sono state rianalizzate, al fine di identificare un algoritmo basato sulle stesse variabili continue del FRAX: età, *T-score* del femore e IMC.

Queste variabili sono state inserite in modelli di analisi multivariata. Gli algoritmi così ottenuti sono riportati nella tabella 18.

Tabella 18. Algoritmi, stima del rischio di fratture

Logaritmo naturale (ln) rischio di frattura di femore a 10 anni = $0,121 \text{ età} - 0,000455 \text{ età}^2 - 1,512 \text{ T-score} - 0,162 \text{ T-score}^2 - 0,0045 \text{ T-score}^3 - 7,538$

In rischio di fratture cliniche a 10 anni = $(- 0,001 \text{ età} / 3.000) + 0,050 \text{ età} - 0,246 \text{ T-score} + 0,032 \text{ T-score}^2 + 0,003 \text{ T-score}^3 + 0,012 \text{ BMI} - 1,75$

Stima del rischio senza l'indagine DXA

In rischio frattura di femore a 10 anni = $0,218 \text{ età} - 0,008 \text{ età} / 3.000 - 0,082 \text{ IMC} - 9,227$

In rischio fratture cliniche a 10 anni = $- 0,003 \text{ età} / 3.000 + 0,099 \text{ età} - 0,026 \text{ IMC} - 2,925$

ln = logaritmo naturale

Il valore ottenuto va convertito in numero naturale e moltiplicato per ciascun fattoriale in base ai fattori di rischio presenti

L'algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D >12 ng/ml)

Si assume che la paziente non abbia pregresse fratture vertebrali o di femore e non sia in terapia cortisonica cronica (Nota 79). L'algoritmo può essere utilizzato solo per valori di *T-score* <0,0 e un'età <90 anni

In una seconda fase, un gruppo di esperti ha identificato nuovi fattoriali di rischio che includono variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna; presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) e graduate (fumo, dose di cortisonico), basandosi sui dati riportati nella letteratura. DeFRA deve essere considerato uno strumento in continuo divenire.

Nelle tabelle 19 e 20 sono elencati i fattoriali di rischio utilizzati da FRAX e nel nuovo algoritmo .

Finalità del trattamento farmacologico e individuazione dei soggetti da trattare

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili devono essere raccomandati a tutti.

Tabella 19. Derived Fracture Risk Assessment o DeFRA

Fattoriali di rischio DeFRA		
Fattori di rischio	Fratture femore	Fratture cliniche
Storia familiare di frattura femore	1,6	1,2
Fumo <10 sigarette	1,3	1,0
Fumo >10 sigarette	1,9	1,5
Cortisonici (>5 mg prednisone)	4,5	4,0
Alcol > 3 unità/dì	1,3	
Pregressa frattura vertebrale o di femore	2,2	2,2
Più pregresse fratture vertebrali o di femore	4,0	4,0
Pregresse fratture non traumatiche (non femore o vertebre*)	1,4	1,4
Artrite reumatoide o altre connettiviti	1,3	1,2
Cortisonici <5 mg >2 mg prednisone equivalenti	2	1,7
Immunosoppressori o ipertiroidismo iatrogeno	1,3	1,3

Tabella. 20 Fattoriali FRAX con BMD e senza BMD

	Fattoriali FRAX con BMD		Fattoriali FRAX senza BMD	
	Fratture femore	Fratture cliniche	Fratture femore	Fratture cliniche
Precedente frattura	1,55	1,5	2,1	2
Familiarità	2,12	1,64	2,1	1,7
Fumo	1,63	1,15	1,4	1,15
Trattamento cortisonico	1,80	1,58	2,1	1,7
Artrite reumatoide	1,42	1,28	1,7	1,4
Osteoporosi secondaria	1	1	1,7	1,4
Alcol	1,50	1,25	1,4	1,2

L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato, come in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno con dosi >5 mg/dì di prednisone equivalenti assunti cronicamente). In questi due casi il rischio di frattura è così alto che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. In altri casi, si deve ricorrere agli algoritmi di stima del rischio, già disponibili anche se soggetti a un continuo processo di validazione.

E' interessante la stretta correlazione tra sintomatologia vasomotoria, riduzione della BMD e rischio di fratture da osteoporosi: le donne con sintomatologia vasomotoria presentano una BMD femorale e lombare significativamente più bassa delle donne non sintomatiche (Gast 2009, Crandall 2014). Inoltre, lo studio WHI dimostra che nelle donne sintomatiche per vampate di calore, il rischio di frattura di femore aumentava quasi dell'80% rispetto alle donne asintomatiche (HR 1,78; limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 2,64; $p=0,01$). La gravità della sintomatologia dimostra un rapporto inverso con la BMD ($p=0,004$ per il collo femorale, $p=0,045$ per la colonna) (Crandall 2014).

La sintomatologia vasomotoria, il decremento della BMD e l'aumento del rischio di frattura hanno come minimo comun denominatore la carenza estrogenica: va, quindi, sottolineato che la TOS potrebbe essere utilmente prescritta nelle donne in postmenopausa con sintomi vasomotori non solo per la terapia dei sintomi e il miglioramento della qualità di vita, ma anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

Calcio e vitamina D

Apporto di calcio

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana appare insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare contribuisce ad aumentare il rischio di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale.

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni. La sola supplementazione con calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente e in menopausa da oltre 5 anni.

Con la somministrazione di solo calcio (con un introito giornaliero complessivo di 1.200 mg o più) è stata riportata una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia è disponibile quando il calcio è somministrato in associazione con la vitamina D, la quale riduce anche il rischio di cadute. L'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D nel prevenire le fratture è, inoltre, proporzionale alla gravità e all'incidenza della loro carenza nell'ambito della popolazione trattata.

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'integrazione farmacologica di calcio, mentre si riduce se il calcio proviene dalla dieta. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un ipotetico incremento del rischio cardiovascolare.

Si raccomanda, pertanto, di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo agli integratori solo quando esso non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero (vedi la tabella 21 a pagina 76).

Il fabbisogno giornaliero di calcio nella donna in postmenopausa è il seguente:

- donne in trattamento sostitutivo: 1.000 mg/dì;
- donne non in trattamento sostitutivo: 1.500 mg/dì.

Tabella 21. Fabbisogno di calcio

Età e condizione del soggetto	mg/di
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1.200
11-24 anni	1.200-1.500
25-50 anni	1.000
In gravidanza o allattamento	1.200-1.500
Postmenopausa in trattamento estrogenico	1.000
Postmenopausa senza trattamento estrogenico	1.500

Apporto di vitamina D

La vitamina D va normalmente somministrata per via orale, a stomaco pieno, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con importanti sindromi da malassorbimento. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente indicazione solo in presenza di grave insufficienza epatica o renale.

Le dosi di vitamina D da utilizzare differiscono se essa è data in prevenzione di una carenza o per trattare una carenza in atto.

Per prevenzione dell'insufficienza s'intende la prescrizione di vitamina D a soggetti in cui il deficit sia già stato corretto, finalizzata a prevenirne la recidiva. Nella tabella 22 sono elencati alcuni criteri orientativi; qualora vi siano precarie condizioni nutrizionali, sindromi da malassorbimento intestinale o vengano assunti alcuni farmaci (per esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi) possono essere necessarie dosi superiori. Se viene riscontrata carenza di vitamina D, debbono essere somministrati 300.000-1.000.000 UI nell'arco di 1-3 mesi, cui seguirà una dose giornaliera (o equivalente settimanale o mensile) di 800-2.000 UI in funzione dell'età, delle abitudini di vita e delle patologie concomitanti. Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza.

Nei soggetti carenti o persistentemente a rischio per carenza, può essere opportuno un controllo della 25(OH)D sierica dopo 3-6 mesi.

SERM

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) sono composti sintetici in grado di legarsi

Tabella 22. Fabbisogno di vitamina D

Valore basale di 25 (OH) D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/L	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/L	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/L	300.000	800

al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonistici a livello di mammella e apparato genito-urinario.

I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed il bazedoxifene.

Il **raloxifene** previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa e determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi. Alla dose di 60 mg/dì ha ridotto dopo 3 anni, l'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia in quelle senza precedenti fratture (50%).

Nel corso dello studio MORE si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo, mentre incerto appare l'effetto sul rischio cardiovascolare.

Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può addirittura accentuarne l'incidenza.

Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da aumento dei fenomeni vasomotori e crampi agli arti inferiori. Il raloxifene, al pari della TOS, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non è consigliabile in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa.

Il **bazedoxifene**, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea alla dose di 20 mg/dì in donne normali o osteopeniche. In donne con osteoporosi, il rischio di fratture vertebrali si è ridotto nella misura, statisticamente significativa, del 42%. Il prolungamento dello studio a cinque anni ha dimostrato la persistenza dell'effetto sulle fratture vertebrali (riduzione del rischio del 32%). La valutazione *post hoc* in pazienti ad alto rischio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a tre sia a cinque anni. Inoltre, il bazedoxifene ha mostrato un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali.

Bisfosfonati

I bisfosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il *turnover* osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. I bisfosfonati sono assorbiti solo per lo 0,5-5% dal tratto gastrointestinale.

I bisfosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.

Etidronato e clodronato nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/dì *per os*. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana im.

Il dosaggio utilizzato e raccomandato di etidronato è sempre stato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea. Etidronato e clodronato rappresentano, quindi, farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

Alendronato e risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%. 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.

Ibandronato è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2,5 mg/dì. A questo dosaggio, il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'ibandronato è stato tuttavia successivamente commercializzato a un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg iv/3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzati negli studi registrativi. Questo dosaggio si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non vertebrali quando raffrontato a 2,5 mg/dì/*os*.

Zoledronato (5 mg/iv/anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara un effetto sul rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.

Neridronato è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta. Appare legittimo assimilare all'osteogenesi imperfetta ogni forma di osteoporosi idiopatica a esordio giovanile, senza dover far ricorso a costosissimi e poco accessibili valutazioni genetiche. La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia con bisfosfonati da più di 5 anni a basso rischio di frattura. E' consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento sinora indagata) in pazienti a elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore <-2.

Il box 6 e 7 (a pagina 79) precisano i possibili effetti collaterali dei bisfosfonati, con particolare riferimento a quello più temuto, l'osteonecrosi delle ossa della mandibola e della mascella.

Box 6. Effetti avversi dei bifosfonati

Gli amino-bisfosfonati (ma non clodronato ed etidronato) quando assunti *per os* possono causare erosioni esofagee anche gravi.

Osteonecrosi delle ossa del cavo orale (*Osteonecrosis of the Jaw*, ONJ): la terapia con bisfosfonati per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemia maligne, eccetera) a dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si associa ad aumentato rischio (sino al 1%) di sviluppo di osteonecrosi delle ossa del cavo orale. In realtà, si tratta di un'osteomielite quasi sempre legata a un'infezione da actinomiceti. Questo effetto collaterale dei bisfosfonati si verifica molto più raramente in pazienti in trattamento per l'osteoporosi con un rischio aumentato in concomitanza a interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo (vedi anche box 7 a pagina 79).

Fratture sub-trocanteriche (o *stress fracture*): in pazienti in trattamento da anni con bisfosfonati è stata segnalata la comparsa di fratture atipiche (trasversali) sub-trocanteriche femorali. L'incidenza è molto bassa ma chiaramente collegata alla durata della terapia.

Risposta di fase acuta: la somministrazione di amino-bisfosfonati iv (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate) si può associare a un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni e caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi. Questi episodi sono più frequenti e gravi dopo la prima somministrazione del farmaco. Nei rari casi in cui la sindrome è molto più accentuata e protratta può essere consigliabile per 2-3 giorni la terapia steroidea.

Box 7. I bisfosfonati e l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è un'invalidante patologia infettiva necrotizzante a carattere progressivo e con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente in associazione alla terapia con bisfosfonati, ma, in passato, descritta in associazione all'uso del fosforo bianco, alla radioterapia e alla chemioterapia. L'ONJ colpisce nel 68% dei casi la sola mandibola, nel 28% la sola mascella ed entrambe nel 4% di casi.

La lesione conclamata è tipicamente un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale che non risponde alle terapie antibiotiche generali e locali, con affioramento di osso necrotico sottostante, biancastro, spesso con presenza di essudato purulento, con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue come la cute (con fistole cutanee secernenti), il canale mandibolare, i seni mascellari, la fossa pterigo-palatina, il pavimento orale e le regioni sottomandibolari. Da un punto di vista anatomopatologico, appare come un quadro di osteomielite periferica che si diffonde concentricamente intorno a zone di osso necrotico di varia estensione. Nella ONJ-BP sono stati isolati numerosi tipi di batteri generalmente appartenenti alla flora residente del cavo orale e germi comunemente isolati nelle malattie parodontali e negli ascessi dentali. Tra questi quello più comunemente isolato è l'*Actinomyces*.

Le fasi iniziali di malattia sono asintomatiche, successivamente si presentano segni e sintomi piuttosto subdoli e aspecifici, che i pazienti tendono a trascurare per la loro minima entità. Per un lungo periodo vi può essere solo la presenza di una piccola area di osso esposto senza alcun sintomo di accompagnamento. Nelle fasi successive, con l'estensione del processo alle regioni contigue, i sintomi dell'ONJ possono essere vari, con parestesie e disestesia al labbro inferiore, alla mandibola, alla lingua, alla guancia e alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia. In questa fase, si manifesta il dolore, che può essere di notevole entità e richiedere terapie specifiche. Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un quadro d'infezione parodontale cronica, soprattutto nelle OPT (ortopantomografie) che sottostimano di oltre il 50% l'estensione della malattia; tipico l'aspetto di alveolo vuoto nei casi post estrattivi. Nei casi conclamati, la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area con margini mal definiti di osteorefazione disomogenea, talvolta con aree radioopache corrispondenti a sequestri ossei. La TC e la RM possono essere utilmente utilizzate per la diagnosi e soprattutto per una corretta definizione dell'estensione dimensionale della ONJ. Le caratteristiche cliniche dell'ONJ nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con un'elevata percentuale di guarigioni, spesso con sola terapia medica.

La precisa sequenza patogenetica che associa l'utilizzo di bisfosfonato e l'insorgenza di ONJ non è nota. Molto probabilmente, informazioni utili si potranno ricavare dalla ricerca su modelli animali adeguati. Si è ipotizzato inizialmente un meccanismo ischemico/ipossico basato su un potenziale effetto antiangiogenetico dei bisfosfonati, ma, in realtà, il quadro anatomopatologico tende a escludere questa possibilità. Il meccanismo patogenetico attualmente più accreditato è legato ad un preferenziale accumulo di farmaco a livello delle ossa mascellari o mandibolari dovuto all'elevato turnover che le caratterizza. È quindi possibile che, una volta che si siano raggiunte concentrazioni significative di farmaco a livello di tali sedi, venga inibita l'attività osteoclastica deputata al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo e soprattutto deputata a innescare i processi riparativi in corso di patologia parodontica o di estrazioni e interventi invasivi a livello dell'osso alveolare. Pertanto, la compromessa riparazione esporrebbe alla contaminazione batterica.

Globalmente, l'ONJ colpisce con maggior frequenza soggetti neoplastici trattati con aminobisfosfonati ad alte dosi, mentre il rischio appare estremamente meno elevato per i pazienti trattati con bisfosfonati per osteoporosi. L'incidenza dell'osteonecrosi mandibolare nei pazienti con osteoporosi trattati con bisfosfonati non è nota con precisione, come peraltro non lo è quella nella popolazione generale. Sembra comunque estremamente inferiore rispetto a quella rilevata in pazienti oncologici (1-11%). Possono essere considerati a maggior rischio di ONJ i soggetti con patologia buccodentale e/o i soggetti che per la patologia e/o la terapia in atto presentano compromissione del sistema immunitario e/o maggior rischio infettivo (Marx RE 2007): diabete mellito non controllato; terapia corticosteroidica cronica; abuso cronico di alcol/fumo; malattie ematologiche; trattamento immuno-soppressivo; sindrome da immunodeficienza acquisita.

Se un soggetto è già in terapia con BP, andrà raccomandata un'attenta igiene orale, assistita da periodiche visite odontoiatriche, raccomandando il trattamento di qualsiasi infezione del cavo orale. Non sono controindicate estrazioni o altri interventi odontoiatrici invasivi o l'implantologia, previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio specifico del paziente e l'ottenimento del consenso informato, in modo particolare nei pazienti che assumono bisfosfonati da più di tre anni (Grbic 2008). Se è necessario un intervento chirurgico nel cavo orale, anche di minima entità, è consigliata un'adeguata preparazione iniziale (igiene professionale, istruzione di igiene, ultrasuoni eccetera) ed un'adeguata profilassi antibiotica (per esempio con amoxicillina/ac. clavulanico, eventualmente combinata a metronidazolo, per almeno 2 giorni prima e 7-10 giorni dopo l'intervento) e, anche nel caso di estrazione, sutura ed eventuale chiusura con lembo e monitoraggio della ferita fino alla guarigione. Una sospensione del bisfosfonato per un periodo di alcune settimane prima e dopo l'intervento odontoiatrico invasivo può essere raccomandato in via cautelativa, anche se non esistono evidenze che ciò riduca il rischio di ONJ.

Denosumab

Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona il reclutamento, la maturazione e la sopravvivenza. La sua somministrazione sottocutanea comporta l'abbattimento quasi completo del riassorbimento osseo osteoclastico prima e un'attività neoformativa poi. Si tratta, quindi, di un anti-riassorbitivo che si associa a risultati molto simili a quelli osservati con i bisfosfonati. Le differenze più rilevanti rispetto a questi ultimi sono:

- effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco;
- effetto che è molto più selettivo, per cui non sono attesi effetti su altri organi o apparati;
- azione uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal *turnover* osseo che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale.

Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sottocute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del *turnover* osseo anche se dopo 1-2 anni esso tende a rinormalizzarsi in prossimità del sesto mese. Gli incrementi densitometrici sono superiori a quelli osservati con i più potenti bisfosfonati, specie a carico delle strutture ossee corticali. L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata per vertebre (-67%) e femore (-40%) e, in generale, per siti non vertebrali.

Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti. Negli studi di estensione post-registrazione sono stati osservati casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari (ONJ). Ciò ha indotto a far risalire la patogenesi della ONJ alla riduzione del turnover osseo. Per questa stessa ragione è verosimile attendersi dagli studi di farmacovigilanza anche la segnalazione di rari casi di fratture femorali atipiche (vedi bisfosfonati). Nel corso degli studi clinici è emerso un *trend* per una maggior incidenza di infezioni, specie a carico della cute. Ciò è stato ritenuto non cruciale da EMA e FDA, anche se ha giustificato l'imposizione di una scheda di farmacovigilanza da parte di AIFA. AIFA, inoltre, ha imposto drastici limiti alla rimborsabilità del farmaco (coesistenza di pregresse fratture vertebrali e/o femorali + età >70 anni + BMD femorale T-score <-3,0 con fattori di rischio).

Ranelato di stronzio

La terapia con ranelato di stronzio è efficace per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale. La componente attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è legato all'interazione con il *Calcium Sensing Receptor* (CaSR), con la partecipazione del sistema OPG-RANKL. Il ranelato di stronzio è stato valutato in due *trial* clinici della durata di 5 anni, con analisi principale a 3 anni, che hanno coinvolto più di 7.000 donne. I risultati a 3 anni hanno dimostrato che il farmaco ha ridotto rispettivamente del 41%, del 16% e del 36% il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore (in un sottogruppo ad alto rischio). I risultati a 5 anni hanno confermato i risultati osservati nei primi tre anni. La terapia con ranelato di stronzio provoca una modesta alterazione dell'alvo e si associa a un lieve aumento del rischio tromboembolico, in particolare in pazienti

anziani: il farmaco è controindicato in pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, in caso di immobilizzazione temporanea o permanente e va rivalutata la necessità di continuare il trattamento in pazienti di oltre 80 anni e a rischio di TEV.

Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; sindrome di Stevens-Johnson; necrolisi epidermica tossica): in tali casi il farmaco va immediatamente sospeso e mai più ripreso (EMA/185175/2012).

Nel maggio 2013 è stata emessa una nota informativa concordata fra Agenzia europea dei medicinali (EMA) l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA): dati provenienti da studi clinici randomizzati sulla sicurezza cardiaca del ranelato di stronzio nel trattamento dell'osteoporosi hanno mostrato un aumento del rischio di infarto del miocardio senza aumento di rischio di mortalità.

L'uso del farmaco è ora limitato al trattamento dell'osteoporosi grave nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture e negli uomini con aumentato rischio di fratture. Il farmaco non deve essere utilizzato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, o con anamnesi di tali condizioni, né in pazienti con ipertensione non controllata.

I pazienti con significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari devono essere trattati solo dopo attenta valutazione da medico esperto.

Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata.

Raccomandazioni

- La normalità dei semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**raccomandazione di forza A**). Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche.
- Si raccomanda di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero (**prova di livello II; raccomandazione di forza A**).
- In Italia la supplementazione con vitamina D (vitamina D2 o D3) si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani (**prova di livello IIa; raccomandazione di forza A**). La dose di vitamina D consigliata viene espressa come posologia giornaliera. Tuttavia, a parità di dose cumulativa, la vitamina D può anche essere somministrata con boli settimanali o mensili.
- In donne in postmenopausa, l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (**prova di livello I**).
- Una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici è altamente raccomandabile (**raccomandazione di forza A**).
- Etidronato e clodronato nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (**prova di livello I**).

Tabella 23. Sinossi dei livelli di prova dell'intervento farmacologico sull'osteoporosi postmenopausale**Bisfosfonati**

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx-vert	Fx-non vert	Fx-femorali
alendronato	I	I	I	I
clodronato 800 mg/di/os	I	I	I	
etidronato	I	I		
ibandronato	I	I	I	
risedronato	I	I	I	I
zoledronato	I	I	I	I

Altre terapie

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx-vert	Fx-non vert	Fx-femorali
teriparatide	I	I	I	
PTH 1-84	I	I		
ranelato di stronzio	I§	I	I	I*
terapia ormonale sostitutiva°	I	I	I	I
raloxifene	I	I		
bazedoxifene	I	I		
denosumab	I	I	I	I

§= influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio
 * = prova derivata da studi *post hoc* (vedi testo)
 ° = per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi (linee guida SIOMMMS 2012)

Bibliografia

- Archer DF et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911.
- Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI). Raccomandazioni relative all'osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bifosfonati in pazienti con osteoporosi: documento di consenso 2012.
- Beral V et al. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 154.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- Biglia N et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 404-12.
- Billir SN et Al. Disruption of androgen receptor signaling by synthetic progestins may increase risk of developing breast cancer. *FASEB J* 2007; 21: 2285-93.

- Bulletti C et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Human Reprod* 1997; 12: 1073-79.
- Bundred NJ et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R13.
- Bush TL et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498-508.
- Campagnoli C et al. Postmenopausal breast cancer, androgens and aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 6: 433-38.
- Cicinelli E et al. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional “portal system” flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 365-72.
- Cummings SR et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 679-708.
- Donati Sarti C et al. Documento congiunto SIGiTE-SIM 2013 - Gestione del Trattamento Ormonale Sostitutivo nella donna in menopausa. *Giorn It Ost Gin* 2013; 35.
- Fallowfield L et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
- Fallowfield LJ et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 910-17.
- Fletcher SW et al. Failure of oestrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366-68.
- Fabre A et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
- de Lignieres B et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332.
- Lindhal SH. Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. *International Journal of Women’s Health* 2014; 6: 307-12.
- Lindsay R et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. Results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-84.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
- Miles RA et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485-90.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
- Nota informativa importante concordata tra l’Agenzia europea dei medicinali (EMA) e l’Agenzia italiana del farmaco (AIFA) “Nuova restrizione nell’indicazione e raccomandazioni per il monitoraggio nell’uso di Protelos/Osseor (ranelato di stronzio)” marzo 2014.
- Perino A et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas* 2015; 80: 296-301.
- Pines A et al. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.

- Salpeter SR et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *Journal of General Internal Medicine* 2004; 19: 791-804.
- Salvatore S et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014; 17: 363-69.
- Salvatore S et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015 Jan 20. doi: 10.1097/GME.0000000000000401
- Salvatore S et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2014; 17: 1-7.
- Scarabin PY et al. ESTrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. (ESTHER). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
- Simon J et al. Effective treatment of vaginal atrophy with ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008; 122: 1053-60.
- 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: 2651-62.
- Società Italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro SIOMMMS. Linee guida 2012.
- Speroff L. The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. *Maturitas* 2009; 63: 1-3.
- Suckling JA et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 11.
- Suvanto-Lukkonen E et al. The levonorgestren intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy: five years experience. *Fertil Steril* 1999; 72: 161-13.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- Zerbinati N et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 429-36.
- Weisberg E et al. Endometrial and vaginal effects of low dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
- Woods R et al. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. *Menopause Int* 2004; 10: 17.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

L'uso delle medicine complementari nella menopausa fisiologica e iatrogena

Epidemiologia

La percentuale di chi fa uso delle medicine complementari nella popolazione italiana varia dal 16% al 23%. In Toscana, secondo un'indagine dell'Agenzia regionale di sanità (2009), un cittadino su 5 conosce queste medicine e il 13,4% ne ha utilizzato almeno una.

Secondo tutte le statistiche, la maggioranza degli utenti delle MC è composta da donne. Il lavoro di Frass del 2012, per esempio, riporta che la maggioranza di quel 32,2% del campione esaminato che si cura con le terapie complementari in 10 paesi, europei e non, è fatta da donne di mezza età con un buon livello d'istruzione. L'indagine ISTAT *Le terapie non convenzionali in Italia* (2005) indicava che 4,7 milioni di donne italiane (il 15,8% della popolazione) utilizzano le MC, a fronte di 3,162 milioni di uomini (11,2%).

Si stima che il 25%-85% delle donne abbia sintomi in menopausa, con costi in termini di salute e socio-economici notevoli e in costante aumento (Umland 2008).

Dopo la pubblicazione di studi che mostravano gli effetti avversi degli ormoni in terapia sostitutiva, (in seguito molto ridimensionati) il ricorso a quei farmaci si è ridotto (Hersh 2004); inoltre, la TOS è controindicata in alcune donne, per esempio quelle affette da tumore mammario, che però hanno con importanti sintomi vasomotori e di altro tipo, correlati anche alle terapie antitumorali (Boekhout 2006).

Nell'ultimo decennio, quindi, un numero crescente di donne in peri e postmenopausa si rivolge alle terapie complementari, con percentuali stimate dal 40% a oltre il 70% (Keenan 2003; Daley 2006; Hill-Sakurai 2008).

Una revisione di Posadzki del 2013 di 26 studi epidemiologici sull'uso delle CAM in menopausa pubblicati dal 2000 al 2012, con dati riguardanti 32.465 donne di Australia, Canada, Danimarca, Norvegia, Spagna Italia, Spagna, Corea del Sud e Stati Uniti, ha mostrato che il 32,9% delle donne ha utilizzato le CAM (soprattutto fitoterapia, integratori, tecniche di rilassamento e yoga), in modo regolare e il 50,5% le ha utilizzate specificamente per i disturbi menopausali, con una prevalenza media di uso in 12 mesi del 47,7% (*range* 33,1-56,2). La conclusione degli autori è che l'uso delle CAM in menopausa è alto.

L'indagine di von Studnitz (2013) ha esaminato le esperienze di 2.549 ginecologi tedeschi sulla CAM in menopausa: la terapia complementare più nota era la fitoterapia, su cui aveva avuto esperienze oltre il 98% dei *responder*. Percentuali minori sono state riferite per yoga (42,9%), agopuntura (29,1%) e omeopatia (21,6%). Secondo la maggioranza dei ginecologi che hanno risposto al questionario, l'intervento "alternativo" più efficace consiste nella modifica dello stile di vita (54,4%, n=1325); seguono l'iperico (25,0%, n=606) e la cimicifuga (21,1%, n=527).

Lo studio di Cardini (2010) su 1.106 donne in menopausa della provincia di Bologna riporta che il 33,5% di loro ha utilizzato le CAM. L'analisi multivariata ha mostrato che le variabili associate all'uso delle CAM sono la professione, il ricorso alle CAM per altri problemi e la gravità dei sintomi avvertiti.

La ricerca di van der Sluijs (2013) ha comparato 2 indagini svolte a Sydney e Bologna per valutare

i fattori che influiscono sull'uso delle CAM in menopausa e ha riguardato 2.402 donne con sintomi menopausali e asintomatiche, che assumevano trattamenti specifici e hanno compilato un questionario. L'uso delle CAM è più alto a Sydney (53,8%) che a Bologna (33,5%). Nonostante la percentuale di donne che si rivolgono a terapisti CAM fosse simile (20,3% Sydney e 23,5% Bologna, $p=0,059$), più donne australiane utilizzavano prodotti complementari (48,7% Sydney, 23,6% Bologna, $p<0,001$). I determinanti principali per il ricorso alle CAM sono stati il loro uso anche per altri disturbi e la gravità dei sintomi vasomotori. Sia le donne australiane sia le italiane, pur usando tecniche e prodotti diversi, hanno riferito una percezione positiva di efficacia. La conclusione è che l'uso delle CAM in menopausa è popolare in entrambi i campioni.

Fra i metodi più utilizzati in menopausa, la letteratura cita la fitoterapia (trifoglio rosso, cimicifuga, soia, eccetera), insieme a terapie come agopuntura, naturopatia, omeopatia e tecniche manipolative. Le ragioni che spingono le donne a rivolgersi alle CAM in menopausa sono varie, incluso il timore degli effetti collaterali della TOS (Huntley 2003).

La disponibilità delle MC (agopuntura, fitoterapia e omeopatia) nel Servizio sanitario regionale ne facilita la diffusione fra le donne toscane, che si curano, per esempio, con l'agopuntura negli ambulatori delle Aziende sanitarie di Firenze, Grosseto (Pitigliano), Pistoia, Prato e della AOU di Pisa; con l'omeopatia negli ambulatori delle Aziende sanitarie di Lucca, Firenze, Grosseto e Viareggio e con la fitoterapia al Centro di medicina integrativa della AOU di Careggi.

Agopuntura e medicina tradizionale cinese (MTC)

Definizione, effetti avversi e meccanismi di azione

La medicina tradizionale cinese (TCM) è un sistema di cura nato più di tremila anni fa in Cina e, dal secolo scorso, utilizzata anche in molti paesi occidentali. È caratterizzata da una visione olistica dell'organismo che considera in equilibrio tra energia e forma (equilibrio yin/yang) e plasmato dall'unità mente/corpo, strettamente correlata all'ambiente che lo circonda. Questa medicina, la cui conoscenza ed efficacia si sono trasmesse su base empirica per millenni, è stata iscritta nel 2010 dall'UNESCO nella lista del patrimonio culturale dell'umanità e come tale da difendere e diffondere. Il trattamento consiste nel riequilibrare l'organismo attraverso l'uso di tecniche varie, tutte con la stessa base teorica e con lo stesso meccanismo di azione, come l'agopuntura, la moxibustione, il massaggio cinese tuina, la dietetica, la ginnastica energetica (qi gong e taijiquan), la farmacopea cinese, il fior di prugna, eccetera.

Il trattamento più studiato in occidente è l'agopuntura, anche perché è la tecnica maggiormente utilizzata dal personale medico, al quale è riservata, secondo la giurisprudenza nazionale.

La letteratura scientifica ha spesso confermato la bassa incidenza di effetti collaterali dell'agopuntura. Una revisione dei lavori pubblicati negli ultimi 20 anni (Ernst 2001) mostra che il tasso di effetti avversi gravi è molto basso (0,02%-0,1%) ed è principalmente correlato all'inserimento degli aghi da parte di personale non laureato in medicina e con una bassa professionalità. A una conclusione simile era giunto il National Institute of Health (USA, Consensus Conference sull'Agopuntura, 1998). Sono descritti solo 2 casi di pneumotorace in 250.000 trattamenti, mentre gli effetti avversi minori più comuni sono dolore (1%-45%), fatica (2%-41%), sanguinamento e/o ematoma (0,03%-38%); nell'86% dei pazienti vi era una sensazione di rilassamento. Un'indagine di MacPherson (2001 e 2004) su 574 professionisti (34,407 trattamenti) non ha riportato alcun

ricorso all'ospedalizzazione, disabilità permanente o morte, ma solo 43 effetti avversi minori (1,3 per 1.000 trattamenti) come nausea acuta e svenimenti (12), aggravamento dei sintomi (7), dolore e ematomi (5), reazioni emotive (4). White (2004) ha esaminato 715 casi di effetti avversi significativi riportati in letteratura e ha concluso che il rischio è molto basso, più basso di quello degli altri trattamenti (0,05/10.000 trattamenti e 0,55/10.000 pazienti). Recentemente, gli eventi sono stati ulteriormente ridotti dall'impiego di aghi monouso e di migliori tecniche di asepsi (Witt 2009). Diversa è la situazione in Oriente, probabilmente a causa delle diverse tecniche terapeutiche e dell'utilizzo scorretto delle stesse: Zhang (2010) ha riportato 479 effetti avversi (in 115 articoli in lingua cinese), 14 dei quali esitati in decesso (lesioni cardiovascolari, emorragie subaracnoidee, pneumotorace, emorragia cerebrale). He (2012) in 167 articoli cinesi (anni 1956-2010) ha riscontrato 35 decessi, 468 sincopi, 307 pneumotorace e 64 emorragie subaracnoidee. Xu (2013) in 117 ricerche (308 casi) in vari paesi, ha riportato 239 casi di infezione (162 in Corea, 33 in Canada, 8 in Australia, 7 a Hong Kong, 6 negli USA, 5 in Giappone e Taiwan, 4 in UK), 13 pneumotorace, 9 lesioni del sistema nervoso centrale, 4 dei nervi periferici e 5 a carico del cuore. In generale, gli autori ritengono che, sebbene gli eventi avversi gravi siano rari, la pratica dell'agopuntura non è priva di rischi e può essere considerata sicura se praticata da medici esperti che utilizzano linee guida. Gli eventi avversi consistono in lipotimie, dolore, ematomi, capogiri, dipendenza da agopuntura, infezioni della pelle o allergie agli aghi di metallo e ustioni (nel caso della moxibustione). Inoltre, sono stati descritti rari casi di pneumotorace, epatite, lesioni spinali, endocarditi batteriche. Anche il National Cancer Institute (NCI 2013) stabilisce che gli effetti avversi gravi dell'agopuntura sono rari e probabilmente relativi a violazioni della procedura di sterilità, negligenza dell'operatore o entrambe le cause. Quindi, molti effetti avversi possono essere evitati con l'utilizzo di aghi monouso, il rispetto di tecniche di asepsi, la scelta di appropriata profondità degli aghi a seconda delle aree trattate e, soprattutto, la adeguata formazione dei medici.

Il meccanismo di azione dell'agopuntura sui sintomi della menopausa non è ancora completamente conosciuto. Secondo la letteratura classica, gli effetti biologici dell'agopuntura evidenziati in molti studi sugli animali e sugli uomini includono:

- effetto antalgico/analgesico attraverso vie nervose afferenti (dal punto di agopuntura al SNC) e vie discendenti inibitorie che modulano la trasmissione del messaggio dolorifico. Questo effetto è mediato da numerosi neurotrasmettitori quali gli oppioidi endogeni (endorfine, dinorfine ed encefaline), la serotonina, la noradrenalina e altri mediatori quali la sostanza P e la colecistochinina;
- effetto immunomodulatore: si manifesta attraverso un aumento di linfociti e granulociti neutrofilii, l'attivazione della fagocitosi, dell'immunità umorale e del sistema reticolo endoteliale. L'agopuntura può modulare lo squilibrio fra sistema immunitario innato e acquisito, regolare l'immunomodulazione locale a livello degli agopunti, e, in qualche misura, l'immunità sia umorale sia cellulare;
- effetto neuroendocrino che attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, modula la secrezione di ormoni sessuali, insulina, aldosterone, renina e angiotensina, gastrina, ormone della crescita e ormoni tiroidei. L'agopuntura ha un effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio mediato da neuropeptidi a livello del SNC, in particolare le beta-endorfine, dal rilascio del GnRH e dalla secrezione ipofisaria di gonadotropine;
- effetto trofico e vasomodulatore che determina una vasodilatazione cutanea, muscolare e del microcircolo anche in distretti più profondi, quale quello cerebrale;

- effetto sulla sfera psicoemotiva e sul tono muscolare agisce su ansia, depressione, insonnia (con probabile azione sul sistema monoaminergico, serotonina, oppioidi endogeni ed endorfine);
- effetto sul sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico).

Studi con la tomografia a emissione di positroni (PET) o la risonanza magnetica funzionale (fRMN) hanno inoltre dimostrato che la stimolazione di punti di agopuntura modera un'ampia rete di regioni cerebrali. Occorre, poi, ricordare che l'agopuntura è solo una delle tecniche che costituiscono la medicina tradizionale cinese e che anche le altre tecniche (il massaggio cinese tuina, la moxibustione, il martelletto fior di prugna, la dietetica, la ginnastica energetica) hanno la stessa base teorica e quindi, probabilmente, gli stessi meccanismi di azione. Al momento, vi sono alcune prove cliniche dell'efficacia della dieta cinese sui disturbi vasomotori nella menopausa (Zhang 2009) e del qigong sulla qualità della vita e la riduzione dei sintomi in pazienti oncologici (Chan 2012).

Efficacia dell'agopuntura nel trattamento dei disturbi della menopausa

La letteratura più recente annovera studi sempre più numerosi relativi all'efficacia dell'agopuntura sulle caldane e, anche se in minor numero, sui disturbi del sonno e sulla riduzione del peso: per questo è largamente usata in Europa e negli USA e la WHO stessa ha confermato che l'agopuntura è efficace nel trattamento di caldane, insonnia, ansia e altri sintomi menopausali. I *trial* clinici spesso presentano deficienze metodologiche e di qualità se confrontati con il *gold standard* della medicina basata sulle prove di efficacia (studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco); infatti le maggiori difficoltà dell'agopuntura sono legate all'impossibilità di praticare in doppio cieco il trattamento e alla difficoltà di scegliere il *placebo* da utilizzare, poiché procedure scelte come "inattive" in molti studi, di fatto non sono inerti (Vickers 2002, Lund 2006 e 2009, Avis 2008, Linde 2010). Alcuni studi sulla menopausa fisiologica, in particolare i più recenti, arrivano alla conclusione che vi è un effetto positivo e benefico dell'agopuntura sulle caldane (Huang 2006, Nir 2007, Borud 2009, Alraek 2009, Sunay 2011) anche rispetto al trattamento con la terapia ormonale (Shen 2005, Wyon 2004, Zaborowska 2007). Si evidenzia, poi, l'efficacia, rispetto al gruppo di controllo, del trattamento di MTC negli sbalzi d'umore, (Cohen 2003), nell'aumento di peso (Wozniak 2003, Ren 2012, Wang 2012) e nell'insonnia (Alraek 2009, Hachul 2013).

Altri studi dimostrano un miglioramento dei disturbi vasomotori dopo trattamento sia con vera sia con falsa agopuntura (Venzke 2010, Kim 2011: effetti positivi sulla gravità, ma non sulla frequenza), a volte in confronto con non trattamento (Painovich 2012) o con moxibustione (Park 2009). Cho e Wang nel 2009 hanno condotto una revisione sistematica di 11 studi con 764 donne in menopausa fisiologica o chirurgica che presentavano sintomi vasomotori, escludendo donne con tumore della mammella. Uno studio confrontava l'agopuntura con agopuntura placebo (nella quale gli aghi sono inseriti in punti casuali) (Nir 2007), 5 studi l'agopuntura con *sham* agopuntura (Avis 2008, Vincent 2007, Wyon 1995 e 2004, Kim 2010), 3 l'agopuntura con l'ormonoterapia, 2 con oryzanol e 1 con *wait list control* (Avis 2008).

Gli studi *versus* placebo o *sham* agopuntura dimostravano riduzione di frequenza delle caldane all'interno dei gruppi, ma non differenza significativa tra i gruppi, eccettuato lo studio sulla gravità dei sintomi, che utilizzava come gruppo di controllo l'agopuntura placebo (MD 0,48; limiti di confidenza al 95% da 0,05 a 0,91). E' da notare, comunque, che gli studi sono numericamente

piccoli e metodologicamente di bassa qualità; quindi, è necessario sviluppare la ricerca in quest'ambito. Il centro di MTC Fior di Prugna della ASL 10 di Firenze ha recentemente condotto un RCT (Baccetti 2014), finanziato dalla Regione Toscana, su 100 donne in menopausa divise in 2 gruppi: uno trattato con consigli alimentari (secondo la MTC), auto massaggio, trattamento con elettroagopuntura (EA) e fior di prugna (un martelletto che ha sulla punta alcuni aghi smussati, *ndr*) e il gruppo di controllo trattato con consigli alimentari e automassaggio in una prima fase, con aggiunta di EA e fior di prugna dopo 6 settimane dall'arruolamento. I risultati dimostrano un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,001$) alla fine del trattamento, che permane anche al *follow-up* dopo 4 mesi, in particolare per le vampate di calore, le crisi di sudorazione improvvise e i disturbi del sonno, ma anche per cefalea, irritabilità, riduzione della memoria. In conclusione, anche se gli studi sono molto diversi tra loro per i sintomi presi in considerazione, la tecnica utilizzata e la durata del trattamento, è possibile sostenere che l'agopuntura è efficace nel sintomo caldane; è comunque opportuno continuare la ricerca con studi ben progettati e numericamente più ampi.

Per quanto riguarda i sintomi vasomotori di origine iatrogena, molti lavori hanno mostrato effetti significativi dell'agopuntura e dell'auricoloterapia come opzione di trattamento per le caldane in pazienti con tumore della mammella e delle ovaie. Data la numerosità dei lavori esistenti si riportano le sole revisioni e metanalisi.

Le linee guida di Filshie e Hester indicano che l'agopuntura dovrebbe essere presa in considerazione nel trattamento di sintomi vasomotori causati da tumore al seno, tumore alla prostata e altri tumori. Una *review* di Lu (2008) che prendeva in esame uno studio clinico (16 donne con tumore al seno trattate con auricoloterapia) e 2 RCT (1 RCT su 72 donne trattate con *sham* o con vera agopuntura; 1 RCT su 38 donne trattate con elettroagopuntura o tecniche di rilassamento) suggerisce che l'agopuntura può migliorare i sintomi vasomotori nelle donne con il cancro alla mammella. Gli effetti possono durare 6 mesi, anche se vi è una piccola differenza tra la vera agopuntura e la *sham*.

La *review* di Sagar (2008) prende in considerazione 3 studi prospettici di coorte senza gruppi di controllo (1 studio in uomini con caldane e cancro alla prostata e 2 studi su donne che assumevano tamoxifene per il cancro al seno) e 2 studi clinici randomizzati: un RCT su 103 donne in menopausa fisiologica e un RCT su 72 donne con cancro al seno. In entrambi gli studi, nel gruppo di controllo era stata usata falsa agopuntura: gli autori hanno concluso che la frequenza delle caldane era stata ridotta, ma che l'agopuntura non era più efficace dell'agopuntura *sham*.

Una revisione sistematica (Lee 2009) su pazienti con cancro al seno, includeva 6 RCT, 3 dei quali paragonavano gli effetti dell'agopuntura manuale con l'agopuntura *sham* o placebo (non penetrazione, penetrazione minima o punti di non agopuntura). Un RCT (59 donne con cancro alla mammella che si sottoponevano a trattamento coadiuvante estrogeno antagonista) mostrava risultati favorevoli riguardo alla frequenza di caldane ($p > 0,001$), mentre altri 2 RCT (72 donne, 20 donne con cancro della mammella) non presentavano differenze tra i due gruppi. La metanalisi mostra l'efficacia significativa dell'agopuntura paragonata all'agopuntura *sham* ($n = 189$; $p = 0,05$), ma gli autori osservano marcata eterogeneità. La *review* include poi altri 3 RCT:

- elettro-agopuntura (EA) *versus* ormonoterapia (l'ormonoterapia era più efficace dell'EA);
- agopuntura *versus* venlafaxina;
- agopuntura *versus* rilassamento.

In questi ultimi due studi non vi era differenza significativa fra i gruppi di trattamento. Gli autori concludono che non esistono prove sufficienti per consigliare l'agopuntura come trattamento efficace per le caldane nelle pazienti con cancro alla mammella.

Gli stessi autori realizzarono un'altra *review* che prese in considerazione 6 RCT sulla menopausa, 4 dei quali includevano menopausa chirurgica. Erano messe a confronto agopuntura e agopuntura *sham* (penetrazione/penetrazione minimale/superficiale/punti di non agopuntura o punti non precisi). 5 RCT non riscontrarono effetti specifici riguardo alla frequenza e all'intensità delle caldane. Il sesto RCT (agopuntura *versus* agopuntura senza penetrazione, su punti non di agopuntura) dimostrò gli effetti positivi dell'agopuntura vera sull'intensità dei sintomi vasomotori della menopausa, ma non sulla loro frequenza; gli autori sottolineano, però, il piccolo numero di soggetti trattati e che, negli RCT con gruppo di controllo trattato con agopuntura *sham*, non si dimostrava l'efficacia.

Secondo le linee guida della Society for Integrative Oncology (Deng 2009), l'agopuntura vera non sembra essere più efficace dell'agopuntura *sham* per il trattamento delle caldane. Comunque, in pazienti con sintomi gravi e che non rispondono alle cure il trattamento con l'agopuntura può essere considerato. Il **grado di raccomandazione è 1B** (forte raccomandazione, prove di moderata qualità).

Le recenti linee guida della SIO (Greenlee 2014) sull'utilizzo delle terapie integrate nel tumore mammario, in base a un nuovo sistema di classificazione delle prove di efficacia (A, B, C, D, H, I), attribuiscono all'agopuntura e all'elettroagopuntura nel trattamento dei disturbi vasomotori correlati al tumore mammario il una **forza di raccomandazione C**. Questo *grading* implica una raccomandazione del trattamento selettiva per singoli pazienti, sulla base del giudizio del professionista e delle preferenze del paziente stesso, esistendo la moderata certezza che il beneficio netto è di piccola entità. Nello specifico, le linee guida dichiarano che "si può prendere in considerazione l'agopuntura e l'elettroagopuntura per ridurre il numero di vampate in pazienti con tumore al seno".

Una revisione della Cochrane (Rada 2010) che valuta l'efficacia delle terapie non ormonali nella riduzione delle caldane in donne con una storia di cancro alla mammella, includeva un solo studio sull'agopuntura (Deng 2007), su 62 donne con cancro della mammella divise in 2 gruppi, (agopuntura vera *versus sham* agopuntura) il quale conclude che l'agopuntura determina una riduzione della frequenza del numero delle caldane, ma che la riduzione non è statisticamente significativa rispetto alla *sham* agopuntura.

Più recentemente, un'altra revisione Cochrane (Dodin 2013) ha valutato l'effetto dell'agopuntura sulle caldane e sul miglioramento della qualità di vita in donne in menopausa fisiologica e iatrogena. Sono stati presi in considerazione 16 RCT, con 1.155 donne in perimenopausa/postmenopausa; 8 studi hanno confrontato l'agopuntura all'agopuntura *sham*. Non è stata trovata nessuna differenza significativa nella frequenza delle caldane (414 donne, bassa qualità di prova), ma le caldane erano significativamente meno acute nel gruppo di agopuntura, se pur con una piccola dimensione dell'effetto (297 donne, prove di qualità molto bassa). Gli autori osservarono che vi era una sostanziale eterogeneità per entrambi questi risultati. In un'analisi successiva che escludeva gli studi su donne con il cancro alla mammella, l'eterogeneità era ridotta allo 0% per la frequenza di caldane e al 34% per la gravità delle caldane, ma non vi erano differenze significative tra i gruppi per ogni risultato. Tre studi paragonavano l'agopuntura all'ormonoterapia (HT): l'agopuntura era connessa a caldane significativamente più frequenti (114 donne, bassa qualità di prove) e non vi era differenza significativa tra i gruppi per l'intensità delle caldane (2 RCT, 84 donne, prove di bassa qualità). Un RCT paragonava l'elettroagopuntura al rilassamento: non vi era differenza significativa tra i gruppi per la frequenza delle caldane (38 donne, prove molto bassa di qualità). Quattro studi paragonavano l'agopuntura *versus* liste d'attesa o nessun intervento:

l'agopuntura era più efficace nel ridurre la frequenza delle caldane (3 RCT, 463 donne, prove di bassa qualità) e l'acuzie delle stesse. Comunque, la differenza era moderata in entrambi i casi. Gli autori concludono che i dati sono insufficienti per determinare se l'agopuntura è efficace, poiché, confrontando l'agopuntura con la *sham* agopuntura, non si era riscontrata una significativa differenza dei sintomi vasomotori della menopausa. Invece, confrontando l'agopuntura con nessun trattamento, si dimostrava un beneficio da parte dell'agopuntura, ma in maniera meno efficace dell'HT.

Qualità della vita

In letteratura vi sono anche numerosi studi sull'efficacia dell'agopuntura sulla qualità della vita. A titolo esemplificativo, si riportano quelli più importanti in oncologia. Nel 2010, Hervik e Mjåland hanno indagato (con domande aperte sulla diagnosi e sui trattamenti ricevuti) la QoL di pazienti con tumore al seno trattate con antagonisti degli estrogeni, 2 anni dopo un trattamento di agopuntura (41 con agopuntura vera *versus* 41 con agopuntura *sham*): più del 50% delle donne ha avuto due o più effetti collaterali, dovuti ai farmaci anti-estrogeni, che hanno influito negativamente sulla qualità di vita. I sintomi comprendevano caldane, disturbi del sonno, dolore a muscoli e articolazioni, edema al braccio, stanchezza, aumento di peso, depressione, e carenza di desiderio sessuale. Le donne trattate con agopuntura *sham* hanno riportato il persistere delle caldane, mentre quelle trattate con agopuntura vera definivano le vampate un disturbo minore e generalmente avevano un atteggiamento verso la vita più positivo. Analogamente, Frisk (2012) ha valutato con un RCT gli effetti dell'elettro-agopuntura (EA: 27 donne per 3 mesi) e della terapia ormonale (HT, 18 donne per due anni) sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e sul sonno nelle donne operate di cancro al seno con sintomi vasomotori. Lo stress causato dalle caldane, le ore di veglia e di sonno, l'Indice di benessere generale e psicologico (PGWB) e il Questionario sulla salute delle donne (WHQ) sono stati registrati prima, durante il trattamento e a 6, 9, 12, 18 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. I risultati indicano che in entrambi i gruppi, EA e HT, la HRQoL e il sonno erano aumentati, probabilmente attraverso la diminuzione del numero e dello stress dovuto dalle vampate. I dati mostrano che dopo 12 settimane di EA, il WHQ era migliorato dallo 0,32 dell'inizio a 0,24 ($p > 0,001$) e il PGWB da 78 a 79 ($p = 0,002$). Tutti i parametri relativi al sonno erano migliorati e il punteggio delle caldane (HFS) era diminuito dell'80%. A 12 mesi, WHQ, PGWB e tutti i parametri del sonno erano rimasti significativamente migliorati ($n = 14$) e l'HFS era diminuito del 65%. Dopo 12 settimane di trattamento nel gruppo HT, il WHQ era migliorato dallo 0,29 dell'inizio a 0,15 ($p = 0,001$), il PGWB da 75 a 90 ($p = 0,102$) e 3 dei 5 parametri del sonno erano migliorati. Anche Walker (2010) ha trovato un miglioramento sulla QoL usando l'agopuntura per ridurre i sintomi vasomotori con minor effetti collaterali rispetto alla venlafaxina.

Conclusioni

Sulla base della letteratura esistente, è possibile affermare che l'agopuntura è efficace sul sintomo caldana sia fisiologica sia iatrogena, anche se occorre sottolineare che è opportuno continuare la ricerca con studi ben progettati e numericamente più ampi. In ambito oncologico, alcune linee guida prevedono l'utilizzo dell'agopuntura nei vari tumori (Filshie 2006, Society for Integrative Oncology – SIO 2009; **raccomandazione 1B**). Lee (2009), conclude, invece, che

L'agopuntura non ha prove d'efficacia convincenti, perché non ci sono differenze significative tra l'agopuntura manuale/elettro-agopuntura e *sham* agopuntura. Anche la revisione Cochrane 2013 sull'argomento considera separatamente gli studi in base al gruppo di controllo utilizzato (*sham* agopuntura, ormonoterapia, rilassamento, lista d'attesa o nessun intervento) e conclude che vi è insufficiente prova di efficacia dell'agopuntura sui sintomi vasomotori, poiché negli studi che confrontano l'agopuntura con la *sham* agopuntura non vi è una differenza significativa. Occorre ricordare che molti autori ritengono che la scelta di un appropriato gruppo di controllo sia il determinante più importante di una corretta metodologia di ricerca in agopuntura; infatti, l'agopuntura *sham* non è considerata un vero placebo, poiché è in grado di determinare alcuni effetti simili all'agopuntura e quindi, quando sia scelta come confronto della vera agopuntura, può determinare una sottovalutazione dell'efficacia di quest'ultima.

In conclusione, il trattamento di agopuntura può essere una tecnica terapeutica promettente per trattare i sintomi della menopausa. È raccomandata per le donne che non possono essere trattate con la HT per rischi oncologici o pregresse patologie oncologiche o se la donna rifiuta l'HT o è già stata trattata con HT e continua a soffrire di caldane, disturbi psicologici, insonnia e altri sintomi da menopausa. Seguendo questi criteri e tenendo conto degli studi più recenti, il grado di raccomandazione è 1A (forte raccomandazione, prove di buona qualità).

Fitoterapia e menopausa

La fitoterapia utilizza piante medicinali e derivati a scopo preventivo e curativo, differenziandosi in questo anche dall'impiego di prodotti erboristici come integratori, i quali non appartengono al settore dei medicinali bensì a quello degli alimenti. Si tratta di una pratica facilmente soggetta al fenomeno dell'automedicazione, con rischio specifico di effetti collaterali, terapie inappropriate, interazioni con altri farmaci, eccetera.

L'uso corretto, con impiego di estratti di piante a uso medicinale secondo farmacopea in forma di estratti standardizzati nei principi attivi utili (preparazioni galeniche magistrali), comporta, invece, alcuni possibili vantaggi: migliore adesione terapia e migliore stile di vita dei pazienti (alimentazione, attività fisica, abolizione del fumo, eccetera). Le possibilità d'intervento della fitoterapia si basano essenzialmente sulla letteratura scientifica, ma anche sull'uso tradizionale delle piante, previsto anche nella direttiva europea 24/2004.

Le piante contenenti fitoestrogeni possono trovare indicazione nei pazienti che rifiutano la TOS o che presentano effetti collaterali o controindicazioni alla TOS. L'impiego più frequente è quello di estratti di soia (*Glycine max*) ES 40% e di trifoglio rosso, con una posologia tale da fornire 150-200 mg/dì di isoflavoni. Si raccomanda l'assunzione a stomaco vuoto e lontano dai pasti per consentirne un miglior assorbimento. Controindicazioni assolute ai fitoestrogeni sono tumori pregressi o presenti estrogeno-dipendenti e la terapia con antiestrogeni. Controindicazioni relative sono la terapia con tiroxina, l'endometriosi, iperplasia o polipi dell'endometrio, sanguinamenti vaginali non accertati. Altre piante utilizzabili, sostanzialmente prive di fitoestrogeni, sono invece rappresentate dalla cimicifuga racemosa (ES secco radici 2,5 %) e l'agnocasto (*Vitex agnus castus*). Tra le piante medicinali ad attività ansiolitica e/o antidepressiva si possono utilizzare con ragionevole sicurezza ed efficacia: passiflora incarnata, estratto *standard* (es. std.) 200-400 mg x 2/dì, *Hypericum perforatum*, es. std. 300 mg x 3/dì (l'estratto di iperico interferisce con molti farmaci in quanto si comporta da induttore enzimatico su vari isoenzimi del citocromo P450),

ginkgo biloba, es. std. 240 mg/dì (es. std. al 24% in flavonoidi, 6% derivati terpenici ed esente da acidi ginkgolicci, allergizzanti). L'estratto di ginkgo biloba può interferire con antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti. Nel controllo dei disturbi metabolici e cardiovascolari, spesso associati alla sindrome climaterica, la fitoterapia consente di utilizzare estratti di riso rosso fermentato (titolato in monacolina), citroflavonoidi (100-1.000 mg/dì); *Cynara scolymus* es. std. 600 mg x 3/dì, *Allium sativum*, *Crataegus oxyacantha*, *Olea europea*; olio di semi di *Linum usitatissimum*. Anche in fitoterapia il ricorso a piante a contenuto fitoestrogenico impone periodici controlli clinico-strumentali con visita ginecologica, ecografia pelvica trans vaginale, Rx mammografia, MOC.

Fitoestrogeni e turnover osseo

Nelle popolazioni orientali l'uso alimentare di soia sembra associato a un rischio di frattura più basso rispetto a quello delle popolazioni occidentali. I fitoestrogeni in studi preclinici sembrano ridurre l'attività degli osteoclasti e incrementare quella degli osteoblasti, ma nessuno studio clinico è stato condotto al fine di valutarne l'efficacia nella riduzione delle fratture in donne in menopausa. Un'alimentazione con alto tenore in isoflavoni riduce in maniera significativa la perdita ossea e il rischio di osteoporosi. Gli isoflavoni possono essere utilizzati a integrazione dietetica della terapia convenzionale: a questo scopo, il Ministero indica il dosaggio di 80 mg/dì. Anche la più recente revisione sistematica della letteratura (Castelo-Branco 2013) suggerisce che gli isoflavoni aumentano la densità e riducono i *marker* di riassorbimento del *turnover* osseo. L'entità dell'effetto degli isoflavoni della soia sulla BMD dipende dalla produzione endogena di equolo della donna, nonché dal tipo, dose e durata del prodotto utilizzato.

Fitoestrogeni e disturbi vasomotori e dell'umore

Le erbe medicinali tradizionalmente usate per il trattamento delle vampate sono: *Cimicifuga racemosa*, *Glycine max*, *Trifolium pratense*.

La *Cimicifuga racemosa* ha dimostrato efficacia nel trattamento dei sintomi della menopausa, dei disturbi vasomotori primari, delle alterazioni del sonno, della depressione, della dismenorrea e dei sintomi climaterici. L'EMA suggerisce l'uso di CR per il sollievo dei disturbi della menopausa, come le vampate di calore e la sudorazione profusa, a una dose giornaliera di 40 mg di estratto secco, diviso in 1 o 2 dosi. Gli estratti secchi consigliati sono: estratto secco (DER 5-10:1) estrazione con solvente etanolo al 58% (V/V), estratto secco (DER 4,5-8,5:1) estrazione con solvente etanolo al 60% (V/V), estratto secco (DER 6-11:1) estrazione con solvente propan-2-olo 40% (V/V). Dalla letteratura, tuttavia, emergono dati contrastanti sia nei *trial* sia nelle revisioni sistematiche disponibili (Leach 2012, Laakman 2012). Una revisione sistematica (Walji 2007) ha analizzato 5 studi clinici e 21 preclinici condotti su pazienti oncologici (tumore al seno e alla prostata) circa la sicurezza d'uso di CR per il trattamento di vampate e altri sintomi cancro correlati: la revisione ha concluso che l'uso di questo fitoterapico sembra essere sicuro nei pazienti con tumore al seno. Sono stati segnalati episodi di tossicità epatica e reazioni cutanee, per cui i pazienti con una storia di patologie epatiche dovrebbero assumere i preparati di CR con cautela, anche se una metanalisi di RCT (Naser 2011) e uno studio osservazionale (Firenzuoli 2011) più recenti hanno escluso rischi di epatotossicità. Studi in vitro dimostrano interazioni sinergiche tra CR, tamoxifene e altri agenti chemioterapici per l'inibizione della crescita delle cellule cancerose (Einbond 2006, Al-Akoum 2007).

Piante medicinali a base di isoflavoni

La soia, *Glycine max*, (GM), è uno degli alimenti più ricchi in isoflavoni (principalmente genisteina e daidzeina). L'efficacia degli isoflavoni nel trattamento di vampate è stato analizzato in una revisione sistematica (Howes 2006), i cui dati suggeriscono che la supplementazione di isoflavoni sia associata a una significativa riduzione delle vampate (dimensione dell'effetto -0,28; limiti di confidenza al 95% da -0,39 a -0,18; $p < 0,0001$). Tra gli studi analizzati è stata trovata una marcata eterogeneità, ma l'effetto del trattamento è risultato significativo analizzando i dati con un modello a effetti casuali (delta = -0,49; IC 95% da -0,81 a -0,17; $p = 0,001$). Non sono stati individuati gravi effetti collaterali associati all'uso di isoflavoni. Sono possibili interazioni farmacologiche con tamoxifene.

Altre revisioni sistematiche selezionate (Cassidy 2006, Bolaños 2010) concludono che non vi sono prove conclusive, ma solo suggerimenti che gli isoflavoni possano avere un effetto benefico sulla salute delle ossa. Inoltre, il consumo di cibi a base di proteine della soia può avere alcuni effetti benefici sui *marker* lipidici del rischio cardiovascolare, migliora la funzionalità endoteliale e non sembra pregiudicare i livelli dei lipidi o della pressione sanguigna. Per quanto riguarda i sintomi correlati alla menopausa, ci sono attualmente prove limitate che gli alimenti a base di proteine della soia siano efficaci nel ridurre le vampate. In realtà, sono stati prodotti pochi RCT per giungere a conclusioni definitive sugli effetti degli isoflavoni nel trattamento dei sintomi relativi al cancro del seno, del colon, al diabete o alla funzione cognitiva. Gli autori concludono che, sebbene i risultati mostrino una tendenza significativa a favore del trattamento a base di soia (secondo il tipo di integratore utilizzato), è ancora difficile dare un giudizio conclusivo, per la notevole eterogeneità degli studi: sono necessarie ulteriori indagini per valutarne l'efficacia, gli effetti collaterali, la sicurezza e la tossicità d'uso a breve e lungo termine.

La metanalisi più recente (Chen 2014) ha esaminato gli studi clinici randomizzati e controllati disponibili fino al settembre 2013 in Medline, Cochrane, EMBASE, e Google Scholar, che valutassero l'efficacia dei fitoestrogeni nella terapia orale dei sintomi della menopausa. Erano 15 gli studi clinici che soddisfacevano i criteri di inclusione. Gli esiti in studio comprendevano l'indice Kupperman (un punteggio di valutazione della presenza dei sintomi della menopausa) e la probabilità di effetti collaterali. I risultati di 543 studi potenzialmente rilevanti identificati, sono stati inclusi. L'età media dei soggetti variava da 49 a 58,3 anni e da 48 a 60,1 anni rispettivamente, nei gruppi placebo e fitoestrogeni. Il numero di partecipanti variava da 30 a 252 e il periodo d'intervento da 3 a 12 mesi. La metanalisi dei sette studi che hanno riportato i dati del KI non indicano alcun effetto del trattamento di fitoestrogeni rispetto al placebo. La metanalisi dei 10 studi con i dati sulle vampate indica che i fitoestrogeni determinano una riduzione significativamente maggiore della frequenza di vampate di calore rispetto al placebo (differenza media aggregata 0,89; $p < 0,005$). La metanalisi dei cinque studi che riportavano dati sugli effetti collaterali non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi ($p = 0,175$). In conclusione, i fitoestrogeni riducono la frequenza delle vampate di calore nelle donne in menopausa, senza gravi effetti collaterali.

Il *Trifolium pratense* (TP) è coltivato in molti paesi del mondo e, a oggi, sono stati condotti diversi studi clinici controllati per valutarne l'efficacia nel trattamento delle caldane in pazienti sia sani sia con cancro. Da un'analisi di questi studi è possibile notare l'inconsistenza dei dati di efficacia e che sono necessari ulteriori indagini per valutarne l'azione nel trattamento delle vampate. Coon, in una revisione sistematica del 2007, ha selezionato 17 articoli potenzialmente rilevanti e solo 5 di questi sono risultati adatti per l'inclusione nella metanalisi. L'elaborazione dei

dati mostra che vi sono prove marginalmente significative dell'effetto degli isoflavoni di TP nel trattamento delle vampate in donne in menopausa, ma non è chiaro se possa essere considerata clinicamente rilevante di questo effetto.

Il livello di prova e la forza delle raccomandazioni secondo il *grading* del Sistema nazionale linee guida (SNLG), sono riportate nella tabella 23.

Omeopatia

L'omeopatia è una branca della medicina fondata sull'esperienza clinica, ma, per la natura del suo specifico approccio, i criteri della sperimentazione sono in parte diversi da quelli dell'approccio allopatico.

Negli ultimi decenni, la medicina basata sulle prove di efficacia e sugli studi clinici controllati (divenuto lo *standard* per il farmaco allopatico) ha iniziato a essere applicata anche all'omeopatia, con un criterio tale per cui si tiene conto da una parte dei limiti della metodologia del doppio cieco e, dall'altra, dell'importante contributo degli studi osservazionali eseguiti "sul campo".

Fino al 2013, era stato pubblicato su riviste scientifiche indicizzate un totale di 163 *trial* randomizzati e controllati. Effetti positivi della terapia omeopatica sono stati riscontrati nel 41% dei lavori, il 7% sono stati negativi mentre nel 53% i risultati non consentono di trarre conclusioni definitive. Gli studi hanno riguardato 77 diverse condizioni cliniche. In almeno 36 patologie, gli studi sono stati replicati: quindi, sono disponibili per ciascuna di esse almeno 2 o più *trial*, ma la differenza nel disegno degli studi e nella valutazione degli esiti non consente, al momento, di trarre conclusioni definitive.

Sono almeno 35 le condizioni cliniche in cui la medicina omeopatica ha dimostrato, in revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati e controllati o in lavori osservazionali, di avere un effetto positivo superiore al placebo. Per una disamina dettagliata di questi studi si rimanda ai seguenti siti sulla ricerca in omeopatia:

<http://hpathy.com/scientific-research/research-in-homoeopathy/>;

<http://www.homeopathycenter.org/research>;

<http://www.facultyofhomeopathy.org/research/>;

<http://www.homeopathy-soh.org/research/evidence-base-for-homeopathy-2/>.

Effetti avversi e interazioni

In generale, l'omeopatia è considerata sicura: i medicinali omeopatici (preparati da sostanze naturali di origine vegetale, minerale e animale) non sono tossici e hanno effetti avversi lievissimi

Tabella 23. Prove di efficacia delle piante medicinali

Pianta medicinale	Indicazioni cliniche	Grading
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Trattamento dei sintomi della menopausa, caldane, disturbi del sonno, depressione, dismenorrea e sintomi climaterici	1A
<i>Glicine max</i>	Sintomi della menopausa escluso menopausa oncologica	1A
<i>Trifolium pretense</i>	Sintomi della menopausa escluso menopausa oncologica	1A

o inesistenti; inoltre, per via della dose minima, sono adatti anche a donne in gravidanza, neonati e bambini. A essi possono fare riferimento quei pazienti che non possono assumere farmaci di sintesi, a causa dei loro effetti collaterali. Qualità e sicurezza sono garantite dalle istituzioni sanitarie nazionali con riferimento alla legislazione comunitaria e ai criteri della farmacopea europea.

Uno studio prospettico condotto sui pazienti dell'ambulatorio di omeopatia di Lucca (Endrizzi 2005) ha valutato il rischio potenziale e i possibili effetti avversi associati all'uso di medicinali omeopatici (periodo 1 giugno 2003-30 giugno 2004). Sono stati esaminati gli effetti avversi dopo l'assunzione di rimedi omeopatici prescritti secondo l'omeopatia classica (raccolti da un medico diverso da quello che li aveva prescritti) secondo natura, intensità dell'effetto, dose e frequenza di somministrazione, tempo trascorso fra assunzione ed effetto avverso, *challenge* e *dechallenge*, fattori concomitanti eventuali, causalità (improbabile, incerto, possibile, probabile, certo).

Su 335 visite consecutive di *follow-up*, le reazioni avverse sono state 9 (2,68%), incluso un caso di allergia al lattosio usato come eccipiente nei granuli omeopatici. Si può concludere, quindi, che i medicinali omeopatici non abbassano le difese del corpo, non causano allergie né altri danni anche se assunti per lunghi periodi.

L'omeopatia per i sintomi secondari della menopausa

L'uso delle terapie complementari sembra essere molto diffuso fra le donne in menopausa e, almeno in Europa e in Italia, l'omeopatia è fra le terapie maggiormente utilizzate. In omeopatia esiste un'ampia pratica clinica, ma non sono molti gli studi che riguardano il trattamento dei sintomi secondari della menopausa; inoltre, molto spesso non si tratta di studi randomizzati in doppio cieco.

In 5 ospedali omeopatici del Servizio sanitario nazionale britannico, un terzo delle richieste di trattamento riguardava i disturbi della menopausa (Thompson 2008); in un altro studio inglese, condotto fra omeopati liberi professionisti, le pazienti che facevano questa richiesta erano il 12,6%. Secondo dati statunitensi (Newton 2002), il 2,0% delle donne utilizza l'omeopatia in menopausa. Uno studio più recente (Relton 2010) su 102 donne, ha rilevato nell'82% un miglioramento di sintomi secondari della menopausa (vampate di calore e sudorazione, stanchezza, ansia, insonnia, stato depressivo e cefalea) sia in donne che per varie ragioni non potevano assumere la terapia ormonale sostitutiva (TOS) sia in quelle che non l'avevano interrotta per vari motivi.

In molti casi, gli studi riguardano il trattamento dei disturbi che derivano da una terapia ormonale soppressiva in donne affette da tumori ormonodipendenti, in particolare da cancro della mammella. Alle donne operate al seno per tumore mammario, infatti, viene preclusa la TOS; queste donne sono molto spesso in uno stato di menopausa artificialmente indotta e costrette a sopportarne i disagi, a volte invalidanti. Anche per questa ragione, molte di queste pazienti oncologiche si rivolgono alla terapia complementare e all'omeopatia in particolare. Secondo uno studio condotto in Canada (Yap 2004) fra le donne con tumore mammario in menopausa che usavano tamoxifene, il 27% si rivolgeva alle terapie non convenzionali.

Nel caso del trattamento dei sintomi secondari della menopausa artificialmente indotta, il vantaggio è che i preparati omeopatici non hanno in alcun modo una funzione ormonale sostitutiva e, quando efficaci, possono dare un sollievo importante a questi sintomi.

Per esempio, uno studio su 45 donne con tumore al seno (Thompson 2003), ha riportato che 40 di queste hanno avuto un miglioramento significativo dei sintomi di ansia e depressione ($p < 0,001$) e, più in generale, della qualità della vita.

Un altro studio (Clover 2002) condotto su 31 donne (di cui 20 con pregresso tumore della mammella) ha riportato miglioramenti evidenti su frequenza e intensità delle vampate.

Sono stati, inoltre, realizzati 2 studi clinici randomizzati in doppio cieco in cui i criteri di inclusione delle pazienti erano di avere avuto un tumore al seno e almeno 3 episodi di vampate al giorno. Nel primo studio (Thompson 2005) l'intervento di omeopatia classica individualizzata è durato 16 settimane e ha riguardato 53 donne (età media 52 anni), che nell'80% dei casi assumevano tamoxifene: i risultati non sono stati significativi.

Nel secondo studio (Jacobs 2005) su 83 pazienti (età media 55 anni) il trattamento è durato 6-12 mesi e ha utilizzato un complesso omeopatico composto da *Sanguinaria*, *Glonoinum* e *Lachesis*. Anche in questo caso i risultati non sono stati statisticamente significativi, ma è stato dimostrato un *trend* positivo nella riduzione della frequenza delle vampate nei primi 3 mesi di trattamento ($p=0,1$) e una riduzione dell'indice di Kupperman ($p=0,1$) dopo un anno.

Uno studio osservazionale aperto, multicentrico e prospettico (Nayak 2011) ha valutato l'effetto dell'omeopatia sui disturbi della menopausa. La terapia omeopatica individualizzata si è rivelata utile nel ridurre l'intensità di sintomi quali vampate, sudorazione notturna, ansia, palpitazione, depressione, insonnia. I rimedi utilizzati più spesso sono stati *Sepia*, *Lachesis*, *Calcarea carb*, *Lycopodium* e *Sulphur*.

Infine, sembra fornire risultati interessanti uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, realizzato in Italia e in fase di pubblicazione, sull'uso dell'omeopatia nel trattamento dei sintomi menopausali in pazienti operate per carcinoma mammario (Desiderio 2013).

Nella fase pilota dello studio sono state trattate con il rimedio omeopatico 10 pazienti i cui sintomi sono stati valutati al tempo 0 (prima del trattamento) e al tempo 1 (dopo 3 mesi di trattamento). I sintomi valutati secondo la scala NCI-CTC sono stati: vampate, sudorazioni notturne, perdite vaginali, perdite ematiche atipiche, secchezza/prurito vaginale, dispareunia, disturbi gastrici, alterazioni dermatologiche, cefalea, ritenzione idrica, ansia/depressione, altro. Si è osservata una riduzione dei sintomi in tutte le pazienti, con una differenza statisticamente significativa (T test per dati appaiati, $p<0,001$).

Alla conclusione dello studio, delle 35 donne arruolate solo 31 hanno concluso la terapia semestrale (16/19 placebo, 15/16 farmaco attivo). Il confronto dei sintomi al tempo 0 e al tempo 1 (dopo 6 mesi), ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa ($p<0,05$) a favore del farmaco attivo su punteggio totale ($p=0,0185$), sudorazione notturna ($p=0,0097$) e disturbi gastrointestinali ($p=0,0395$). Le altre differenze non sono risultate significative ($p>0,05$), ma disturbi quali vampate di calore, insonnia e ritenzione idrica sono stati ai limiti della significatività. Per quanto riguarda la regione Toscana, i dati dell'Ambulatorio di omeopatia per la donna dell'ospedale Campo di Marte (ASL 2 Lucca) riferiscono che dal novembre 2003, data di inizio delle attività, al dicembre 2011 sono state visitate 1.067 donne: 620 donne (63,3%) sono state visitate per disturbi ginecologici e il 23,3% per problemi collegati alla menopausa. L'effetto della terapia, valutato con la Glasgow Homeopathic Hospital Outcome Scale (GHHOS), nel 71,4% dei casi è considerato buono, importante o ha portato alla risoluzione del problema, nel 18,55 dei casi ha causato un lieve miglioramento, mentre nel 9,8% dei casi non c'è stato alcun miglioramento (Panozzo 2012). Le pazienti con disturbi menopausali seguite per almeno 2 mesi sono state 81 (32,5%).

Uno studio osservazionale (Rossi 2014) condotto presso la ASL 2 di Lucca su 123 pazienti oncologici, di cui 105 donne, con età media di 56 anni (81 con tumore mammario), consecutivamente visitati presso l'ambulatorio di Medicine complementari e alimentazione in

oncologia (ottobre 2010-aprile 2012; gennaio-febbraio 2014) ha riscontrato un miglioramento significativo di alcuni sintomi della malattia o degli effetti avversi delle terapie antitumorali: nausea ($p<0,039$); insonnia ($p<0,008$); depressione ($p<0,004$); ansia ($p<0,007$); astenia ($p<0,007$); vampate di calore ($p<0,008$).

Conclusioni

Sulla base di quanto riportato (studi clinici randomizzati e controllati e studi osservazionali) si può concludere che esistono prove di un effetto positivo della terapia omeopatica sulla riduzione dei sintomi secondari della menopausa, in particolare l'intensità e la frequenza delle vampate di calore.

Il numero degli studi è ancora troppo esiguo per trarre conclusioni definitive. Tuttavia, i risultati riportati negli studi clinici, insieme alla sostanziale assenza di effetti avversi rilevanti della terapia omeopatica, consentono di raccomandarne l'utilizzo, in particolare nelle pazienti con tumori ormono-sensibili con menopausa indotta, che pertanto sono escluse dalla possibilità di usare la terapia ormonale sostitutiva (**livello di prova II, forza delle raccomandazioni A**).

Bibliografia

- Al-Akoum M et al. Synergistic cytotoxic effects of tamoxifen and black cohosh on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells: an in vitro study. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 1153-59.
- Alraek T et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a qualitative study about patient. *Experiences J Alt Compl Med* 2009; 1: 153-58.
- Atkinson C et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R170-79.
- Avis NE et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 2008; 15: 1070-78.
- Baccetti S et al. Acupuncture and traditional chinese medicine in the climacteric syndrome treatment: a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2012; 4S: 93.
- Beck V et al. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 499-518.
- Boekhout AH et al. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 2006; 11: 641-54.
- Bolaños R et al. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2010; 17: 660-66.
- Borrelli F et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 455-66.
- Borrelli F et al. Borud EK et al. The acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 484-93.
- Borud E et al. A review of acupuncture for menopausal problems. *Maturitas* 2010; 66: 131-34.
- Brandi ML. Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: S5-8.

- Calapai G et al. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sci* 2000; 67: 2673-83.
- Cardini F et al. MSCG. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Women's Health* 2010; 10: 7.
- Cassidy A et al. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 76-92.
- Castelo-Branco C et al. Phytoestrogens and bone health at different reproductive stages. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 735-43.
- Catania MA et al. Oral administration of a soy extract improves endothelial dysfunction in ovariectomized rats. *Plant Med* 2002; 68: 1142-44.
- Chan CL et al. A systematic review of the effectiveness of qigong exercise in supportive cancer-care. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1121-33.
- Chen MN et al. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2014; 1: 10.
- Chen YM et al. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2004; 11: 246-54.
- Cho SH et al. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009; 16: 1065.
- Clover A et al. Homeopathic treatment of hot flushes: a pilot study. *Homeopathy* 2002; 91: 75-79.
- Coon JT et al. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2007; 14: 153-59.
- Desiderio F. Uso dell'omeopatia nel trattamento dei sintomi menopausali in pazienti operate per carcinoma mammario. In press. 2013
- Daley A et al. Factors associated with the use of complementary medicine and non-pharmacological interventions in symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2006; 9: 336-46.
- Deng GE et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. Society for Integrative Oncology. *Journal of the Society for Integrative Oncology* 2009; 7: 8-120 .
- Deng G et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5584-90.
- Dodin S et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 30; 7: CD007410.
- Einbond LS et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med* 2006; 72: 1200-06.
- EMA. Cimicifuga racemosa. Monograph 2010 Doc Ref EMA/HMPC/600717/2007
- Endrizzi C et al. Harms in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy* 2005; 94: 233-240.
- Ernst E et al. Prospective studies of the safety of acupuncture: a systematic review. *Am J Med* 2001; 110: 481-85.
- Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1083-90.
- Filshie J et al. Guidelines for providing acupuncture treatment for cancer patients – a peer-reviewed sample policy document. *Acupuncture in Medicine* 2006; 24: 172-82.

- Firenzuoli F. Fitoterapia. 4^a ed. Masson-Elsevier: Milano, 2009.
- Firenzuoli F. Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci. Tecniche Nuove: Milano, 2009.
- Firenzuoli F et al. Black Cohosh Hepatic Safety. Follow-Up of 107 patients consuming a special *Cimicifuga racemosa* rhizome herbal extract and review of literature. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011: 821392.
- Firenzuoli F et al. Interferenza dei fitoestrogeni con il tamoxifene citrato nel trattamento del cancro mammario. Gazz Med Ital 2003; 162: 97-100.
- Firenzuoli F et al. Flavonoidi: rischi o opportunità terapeutiche? Recenti Progressi in Medicina 2004; 9: 345-51.
- Firenzuoli F et al. Fitoterapia clinica: opportunità e problematiche. Ann Ist Super Sanità 2005; 41: 27-33.
- Frass M et al. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. Ochsner Journal 2012; 12: 45-56.
- Frisk J et al. Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flashes. Support Care Cancer 2012; 20: 715-24.
- Greenlee H et al. for the Society for Integrative Oncology Guidelines Working Group. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2014; 50: 346-58.
- Hachul H et al. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Climacteric 2013;16: 36-40.
- Harkness LS et al. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. J Womens Health 2004; 13: 1000-07.
- He W et al. Adverse events following acupuncture: a systematic review of the Chinese literature for the years 1956-2010. J Altern Complement Med 2012; 18: 892-901.
- Hersh AL et al. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004; 291: 47-53.
- Hervik J et al. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 116: 311-16.
- Hill-Sakurai LE et al. Complementary and alternative medicine for menopause: a qualitative analysis of women's decision making. Report N° 08848734. Springer Science & Business Media BV; 2008.
- Howes LG et al. Isoflavone therapy for menopausal flashes: a systematic review and meta-analysis. Maturitas 2006; 55: 203-11.
- Huang MI et al. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: Effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. Fertil Steril 2006; 86: 700-10.
- Huntley AL et al. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. Menopause 2003; 10: 465-76.
- Ishimi Y. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Soybean isoflavone and bone metabolism. Clin Calcium 2006; 16: 65-71.
- Jacobs J et al. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial?. Journal of Alternative & Complementary Medicine 2005; 11: 21-27.
- Keenan NL et al. Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. Menopause 2003; 10: 507-15.
- Kim KH et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women; a multicenter randomized clinical trial. Menopause 2010; 17: 269-80.

- Kim DI et al. Acupuncture for hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women: a randomised, sham-controlled trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 249-56.
- Laakmann E et al. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnuscastus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 703-09.
- Leach MJ et al. Black cohosh (*Cimicifuga spp.*) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD007244
- Lee MS et al. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 497-503.
- Lee MS et al. Acupuncture for treating menopausal hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2009; 12: 16-25.
- Levis S et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363-69.
- Linde K et al. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplement Med* 2010; 17: 259-64.
- Lipovac M et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 203-07.
- Lu W et al. The value of acupuncture in cancer care. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 631-48.
- Lund I et al. Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective. *Chin Med* 2009; 4: 1.
- MacGregor CA et al. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 708-14.
- MacPherson H et al. A prospective survey of adverse events and treatment reactions following 34,000 consultations with professional acupuncturists. *Acupuncture in Medicine* 2001; 19: 93-102.
- Macpherson H et al. Patient reports of adverse events associated with acupuncture treatment: a prospective national survey. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 349-55.
- Naser B et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011; 18: 366-75.
- National Cancer Institute U.S. National Institutes of Health Acupuncture Last modified 08/06/2013
- Nayak C et al. Management of distress during climacteric years by homeopathic therapy. *J Altern Complement Med* 2011; 17: 1037-42.
- Newton KM et al. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 18-25.
- NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280: 1518-24.
- Nir Y et al. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas* 2007; 56: 383-95.
- Painovich JM et al. A pilot randomized, single blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for vasomotor symptoms and mechanistic pathways of menopause. *Menopause* 2012; 19: 54-61.
- Panozzo M et al. Homeopathy and herbal medicine at the Provincial Hospital of Lucca (Italy): a ten-year observational study in women complains. *European Journal for Integrative Medicine* 2012; 4: 46-47.

- Park JE et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause* 2009; 16: 660-65.
- Posadzki P et al. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas* 2013; 75: 34-43.
- Position Statement of NAMS. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
- Rada G et al. Non hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep8;(9):CD004923
- Relton C et al. Homoeopathy service in an NHS community PMS/menopause clinic; outcome study. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2004; 9: S42. DOI: 10.1111/j.2042-7166.2004.tb04552.x
- Rossi E et al. Integrative approach with diet and complementary medicine in oncology: the experience in the hospital of Lucca (Italy). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2014; 20: A1-149.
- Rostock M et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints: a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 844-48.
- Sagar SM. Acupuncture as an evidence based option for symptom control in cancer patients. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 117-26.
- Secreto G et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas* 2004; 47: 11-20.
- Sunay D et al. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 27-31.
- Thompson EA et al. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy* 2003; 92: 131-34.
- Thompson EA et al. Towards standard setting for patient-reported outcomes in the NHS homeopathic hospitals. *Homeopathy* 2008; 97:114-21.
- Thompson EA et al. A pilot randomised double blind placebo-controlled trial of individualised homeopathy for symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer survivors. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2005; 11: 13-20.
- Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. *JMCP* 2008; 14: S14-19.
- Van der Sluijs C et al. Social and cultural factors affecting complementary and alternative medicine (CAM) use during menopause in Sydney and Bologna. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2013; DOI: 10.1155/2013/836234.
- Venzke L et al. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. *Complement Ther Med* 2010; 18: 59-66.
- Vickers AJ. Placebo controls in randomized trials of acupuncture. *Eval Health Prof* 2002; 25: 421-35.
- Vincent A et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2007; 14: 45-52.
- Von Studnitz FS et al. The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: results of a survey among German gynecologists. *Complement Ther Med* 2013; 21: 492-95.

- Walji R et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 913-21.
- Wang Y et al. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *Br J Nutr* 2008; 99: 303-10.
- White A. A cumulative review of the range and incidence of significant adverse events associated with acupuncture. *Acupunct Med* 2004; 22: 122-33.
- Witt CM et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed* 2009; 16: 91-97.
- Xu S et al. Adverse Events of Acupuncture: A Systematic Review of Case Reports. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 581203. Published online 2013 March 20.
- Yamori Y et al. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 560-63.
- Yap KP et al. Use of alternative therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen after surgery. *Breast Journal* 2004; 10: 481-86.
- Yu-Ming Chen et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 4740-47.
- Zaborowska E et al. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flashes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric* 2007; 10: 38-45.
- Zhang J et al. Acupuncture related adverse events: a systematic review of the Chinese literature. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 915-21.
- Zhang Q et al. Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 63: 94-98.

Siti

- Medicine complementari, discipline bio-naturali e del benessere nella popolazione toscana. Indagine 2009, Collana dei Documenti ARS 2011
http://www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2011/56_medicine_complementari.pdf
 Indagine Istat multiscopo, Le terapie non convenzionali in Italia. http://www3.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070821_00/testointegrale.pdf