

1 Prefazione

2 Guida ai livelli di prova ed al grado delle raccomandazioni

3 Epidemiologia, inquadramento diagnostico e clinico

- Menopausa fisiologica
- Menopausa precoce
- Menopausa iatrogena

4 Conseguenze metaboliche

- Osteoporosi postmenopausale
- Malattie cardiovascolari

5 Stile di vita

- Alimentazione
- Esercizio fisico

6 Terapia

- Terapia ormonale sostitutiva (TOS)

Gli estrogeni

Progesterone e Progestinici ; LNG intracavitario

Tibolone

La revisione delle pregresse esperienze terapeutiche

Attuali orientamenti per inizio terapia ,caratteristiche e durata

Condizioni cliniche che meritano una particolare valutazione prima di intraprendere la TOS

Il trattamento della menopausa precoce

Il trattamento dell'atrofia vaginale

Terapia e prevenzione osteoporosi

Calcio e vitamina D

SERMs

Bifosfonati

Denosumab

1 Prefazione

Negli ultimi anni si è assistito ad 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 dai tradizionali.

Ci è 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. Sempre più numerose le informazioni genetiche su alterazioni cromosomiche, su mutazioni di geni locati sul cromosoma X, su difetti autosomici; emergenti i dati sulla contaminazione dell'ambiente, sempre più numerosi i casi di menopausa iatrogena per l'aumentata sopravvivenza dopo 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 così detta fisiologica si è ritenuto importante affrontare il tema dello stile di vita inteso come corretta alimentazione, attività fisica, no abuso di fumo ed alcol.

La menopausa può rappresentare il momento nella vita della donna in cui valutare il profilo di rischio cardiovascolare; è ben noto infatti che il rischio di malattia cardiovascolare aumenta con l'aumentare dell'età e che la crescita è esponenziale negli anni che seguono la menopausa. Importante la stima del rischio osteoporotico per un progetto di prevenzione in soggetti ancora a basso rischio di frattura (stile di vita, correzione dell'apporto di calcio e Vitamina D) o per la definizione della soglia di intervento farmacologico da calibrare su età, valore densitometrico, fattori di rischio clinico. Non ultima una puntualizzazione su terapia ormonale sostitutiva (sistemica o topica) ad oltre 10 anni dalla pubblicazione del primo lavoro della *Women Health initiative* (WHI), lo studio condondotto negli USA in donne dai 50 ai 79 anni trattate con Estrogeni coniugati (0.625 mg) e MAP (5mg), 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 ad una precisa caratterizzazione della paziente (età, sintomatologia da carenza di ormoni ovarici, presenza di fattori di rischio metabolici ed oncologici) ed una puntualizzazione dei presidi terapeutici disponibili, delle dosi, schemi, vie di somministrazione, tempi e durata d'uso, ci permette di proporre più precise linee terapeutiche. Non possiamo oggi non porre l'accento sulle 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 di problemi metabolici, che ha in buona parte perduto l'effetto neuroprotettivo e neurotrofico sui neuroni estrogeno correlato, che deve proseguire la sua strada o iniziare un percorso nuovo facendo inevitabilmente il punto sul suo vissuto affettivo e sociale .

2 Guida ai livelli di prova ed al grado delle Raccomandazioni

Livelli di Evidenza

- Ia** Informazioni derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di studi clinici randomizzati;
- Ib** Informazioni derivate da almeno uno studio clinico randomizzato;
- IIa** Informazioni derivate da almeno uno studio clinico controllato non randomizzato di buona qualità;
- IIb** Informazioni derivate da altri studi controllati di buona qualità;
- III** Informazioni derivate da studi non controllati di buona qualità (serie di casi, studi di correlazione, studi descrittivi);
- IV** Informazioni basate unicamente sull'opinione di esperti di altri organismi o su quella dei componenti del gruppo di lavoro multidisciplinare.

-

Forza delle Raccomandazioni

- Grado A** Raccomandazioni basate su informazioni scientifiche di livello Ia o Ib;
- Grado B** Raccomandazioni basate su informazioni scientifiche di livello IIa, IIb o III;
- Grado C** Raccomandazioni basate unicamente su opinioni di esperti (livello IV).

3 Epidemiologia, inquadramento diagnostico e clinico

MENOPAUSA FISIOLÓGICA

Epidemiologia: in Italia l'età media alla menopausa naturale risulta di 50.8 anni. Circa l'1% delle donne ha una menopausa spontanea prima dei 40 anni (*Premature Ovarian Insufficiency*) ed il 10 % tra i 40 ed i 45 anni, inoltre circa il 15% va incontro a menopausa chirurgica ad 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 ad interventi chirurgici, terapia farmacologica o radiante. Dati Internazionali definiscono 51.4 anni come età media alla menopausa nella popolazione Caucasica (Gold EB et al., 2001). 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 la loro elevata parità, fra 45 e 47 anni (Henderson KD et al., 2008; Bromberger JT et al., 1997).

Inquadramento diagnostico: la menopausa viene definita come la cessazione dei cicli mestruali per esaurimento della funzione follicolare ovarica (Linee Guida AOGOI 2007). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per menopausa (spontanea) si intende la definitiva cessazione dei cicli mestruali derivante dalla perdita della funzione follicolare ovarica, ed 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 ed ormonale della donna in questa fase risulta caratterizzato da una serie di progressive modificazioni che iniziano negli ultimi anni del periodo riproduttivo. Nel 2001 è stata proposta una nomenclatura riguardo i vari stadi di età riproduttiva, Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), poi riaggiornata nel 2011, Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (Harlow S et al, 2012) (Tabella 1).

- **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, tale stadio è suddiviso in 2 sottostadi, - 3b e -3a. Nel -3b, i cicli mestruali rimangono regolari, FSH rimane stabile ma AMH e la 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 bassi.
- **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, inoltre durante questo periodo, 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.

Stadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1°	+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										
<i>Endocrini</i>										
FSH			Basso	Variabile	Variabile	>25 UI/L	Variabile	Stabile		
AMH			Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Molto basso		
Inibina B			Basso	Basso	Basso	Basso	Basso	Molto basso		
Follicoli Antrali			Ridotti	Ridotti	Ridotti	Ridotti	Molto ridotti	Molto ridotti		
CARATTERISTICHE DESCRITTIVE										
Sintomi						Probabili sintomi vasomotori	Più probabili sintomi vasomotori			Incremento dei sintomi di atrofia urogenitale

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

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.

Valutazione FSH: questo valore, estremamente fluttuante in peri-menopausa, si può elevare ai range menopausali ma può tornare a valori bassi anche in pochi giorni, settimane o mesi. Una singola misurazione in questo periodo non può essere utilizzata per fare diagnosi di menopausa, sono necessarie più ripetizioni.

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

In caso di impiego di contraccettivi orali la valutazione deve essere eseguita facendo sospendere il contraccettivo e la misurazione deve essere effettuata a distanza di diverse settimane. Associare al valore di FSH un estradiolo <20 pg/ml o un rapporto FSH/LH >1 in settimana giornata di pausa può essere un metodo più accurato per valutare la menopausa.

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

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

In particolare i livelli di progesterone possono essere alterati nei frequenti cicli anovulatori, ma il loro dosaggio non è di alcuna utilità nella diagnostica dello stato menopausale.

Valutazione della funzione tiroidea: può essere utile nelle donne che presentano irregolarità del ciclo e/o vampate di calore in peri-menopausa.

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

DHEAS: 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), la prevalenza della sintomatologia climaterica nelle donne Italiane afferenti ai Centri per la Menopausa risulta: 50% per i sintomi vasomotori, 45% per i disturbi dell'umore, del sonno e di memoria, 50% per l'irritabilità, 35% per la cefalea e 25% per i problemi urinari (Tabella 2). Vari fattori influenzano la frequenza e l'intensità della sintomatologia climaterica: aspetti socio-economici, 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 climaterico: 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 ed urinari sono più frequenti nella post-menopausa con una prevalenza 3 anni dopo la menopausa del 47% e del 14% rispettivamente (Woods and Mitchell 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) (Abdullah RT et al., 2006; Larsen EC et al., 2002; Sarti D et al., 2010). Tutti i sintomi menopausali, eccetto quelli cognitivi, risultano 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 (Ellen B Gold et al., 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 60 e 69 anni e nel 45% delle donne fra 70-79 anni (Adami S et al., 2003). Fra le donne Italiane in menopausa circa il 45% è iperteso, il 36% presenta ipercolesterolemia, il 30% è obeso ed il 39% in sovrappeso, il 12% diabetico ed il 32% è affetta 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).

Sintomo	Intensità	%
Vampate/sudorazioni	Moderata-Severa	30.9%-22.9%
Disturbi dell'umore	Moderata/Severa	44.9%
Disturbi del sonno	Moderata/Severa	47%
Difficoltà di concentrazione e memoria	Moderata/Severa	45.2%
Irritabilità	Moderata/Severa	50.6%
Cefalea	Moderata/Severa	35.5%
Sintomatologia urinaria	Moderata/Severa	27.4%

Tabella 2. Prevalenza dei sintomi climaterici nelle donne afferenti al Progetto Menopausa Italia

- FSH
- Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi
- Glicemia
- Rilevazione pressione arteriosa
- Stile di vita

Tabella 3. Valutazioni utili per inquadramento della paziente in menopausa

Bibliografia:

- Abdullah RT, Muasher SJ (2006). Surviving cancer, saving fertility: the promise of cryopreservation. *Sexuality , Reproduction and Menopause* 4(1): 7-12
- Adami S, Giannini S, Giorgino R et al (2003). 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*, 14:198-207
- Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH et al (1997). Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol*.Jan 15;145(2):124-33
- Donati S, Mosconi P, et al (2012). *Epidemiologi e Sanità Pubblica*. Progetto “Con me”: conoscere la menopausa. Rapporti ISTISAN 12/27,ISSN

- Ellen B. Gold et al (2000). Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40-55 Years of Age. *Am J Epidemiol* 152(5): 463-473
- Ellen B. Gold et al (2006). 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* 96 (7): 1226-1235
- Gold EB, Bromberger J, Crawford S et al(2001). Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*.153(9):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, Gass Margery, Hall Janet et al (2012). Executive Summary of the Stage of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 19(4): 387-395
- Henderson KD, Bernstein L, Henderson B et al(2008). Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 167 (11): 1287
- Larsen EC, Muller J et al (2002). Reduced Ovarian function in long term survivors of radiation and chemotherapy treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5307-5314
- Linee Guida AOGOI 2007; Raccomandazioni clinico-pratiche in peri-postmenopausa e terza età
- Progetto Cuore ISS (1998-2002). Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari
- Sarti D et al (2010). Correlates of sexual functioning in Italian menopausal women. *Climacteric* 13: 447-456
- Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N et al (2000). 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*, 11: 897-904
- Woods and Mitchell (2005). Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J of Medicine* 118(128): 14S-24

MENOPAUSA PRECOCE

Definizione :

Cessazione della funzione ovarica in donne di età compresa tra i 40 e 45 anni, caratterizzata da amenorrea ipergonadotropa della durata non inferiore ai 4 mesi con aumento dei livelli di FSH generalmente > 30-40 IU / litro 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 (“premature” o “early “) un’età < 40 anni (Shah e Nagarajan 2014); in realtà il termine più frequentemente usato oggi per definire questa condizione che può prendere inizio anche pochi anni dopo il menarca fino ai 40 anni è ” premature ovarian insufficiency” (POI) a sostituzione del termine precedentemente usato “premature ovarian failure “ (POF) che esprimeva troppo drasticamente una irreversibilità di questa 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 ed i 45 anni;

il 15% va incontro a menopausa chirurgica ad una età media di 42 anni;

l’1% di donne di età < 40 anni , lo 0,1 % in donne di età < 30 anni e lo 0.01% in donne di età < 20 anni vanno incontro ad una insufficienza ovarica prematura .

Cause

■**Alterazioni cromosomiche e genetiche , forme familiari** (Persani et Al 2009,. Knauff et Al 2011, Kokcu et Al 2012) Va rilevato come la grande maggioranza degli studi è relativa a donne di età inferiore ai 40 anni (POI) in cui la frequenza del danno ovarico è 4-9 volte superiore se presenti familiari con la stessa condizione. Il rischio aumenta se trattasi di una familiare di primo grado o se ne sono affette più di due. Le cause principali sono rappresentate da

Alterazioni cromosomiche;

Mutazione geni locati su cromosoma X

Mutazione geni locati su autosomi

Alcune sindromi e/o malattie particolari (Di George Syndrome con delezione di una piccola parte del cromosoma 22 in posizione q11.2 (1 caso su 4000), la distrofia miotonica di Steinert, malattia multisistemica, rara (1 caso su 8000) , che colpisce la muscolatura scheletrica e diversi altri apparati , tra cui le gonadi; gene responsabile della malattia (DMPK) locato sul cromosoma 19.

■**Cause iatrogene** (vedi capitolo Menopausa iatrogena)

Impiego di farmaci antineoplastici , agenti alchilanti,

Radioterapia con soglia di 4500-5000 rads (importanza del sito di irradiazione ed 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 et al 2011), anche se nelle pazienti con endometriosi non sottoposte ad intervento si evidenzia comunque una più giovane età alla menopausa (45.1 anni), anche se non è ancora stato chiarito come la sola endometriosi possa influenzare l’età alla menopausa (Mier-Cabrera 2010).

■**Patologia autoimmune** (Falorni et Al 2012)La menopausa precoce può essere presente 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 J et Al 2010), parotite complicata da ovarite (Jin et Al 2012) , infezione da citomegalovirus in pazienti immunocompromesse (Hoek et Al 1997, O’Leary et Al 2008, dati sperimentali su topo) , tubercolosi pelvica (Namavar Jahromi et Al 2001 , Malhotra et Al 2012)

■ **Forme idiopatiche** (o meglio diagnosi non rilevabile nel 65% dei casi ; Woad et Al 2006)

■ **Fattori di rischio** Contaminanti ambientali :idrocarburi , VCD, PFC (Knox et Al 2011) , fumo (Hayatbakhsh MR et Al. 2012) Epilessia (Klein et Al 2001, Pennel PB et Al 2009) Endometriosi

Diagnosi

Valutazione anamnestica di possibili cause :

- **anamnesi familiare** (storia ostetrica e ginecologica , patologie pregresse siano esse su base genetica che autoimmune)
- **anamnesi personale** generale (relativa a possibili ripercussioni su funzione ovarica) e ginecologica (alterazioni ciclo mestruale, pregresse gravidanze, sintomi vasomotori che possono comparire molto prima delle irregolarità mestruali)
- **esame obiettivo generale** per valutazione: dimorfismi e parametri auxologici, 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

- aumento valori FSH da confermare in almeno due successive valutazioni
- il dosaggio dell’ormone antimulleriano (AMH) rilasciato dai follicoli in via di sviluppo può dare una più accurata misura del pool follicolare; i suoi livelli correlano con il n° di follicoli antrali, indipendentemente dal ciclo
- ecografia per valutazione riserva ovarica (rilievo del pool di follicoli preantrali e antrali) .

Counsellig genetico con

- **analisi cromosomica standard** per evidenziare alterazioni numeriche (anche mosaicismi e alterazioni strutturali generalmente localizzate a livello del cromosoma X.) ,
- **analisi FISH con alfoide del cromosoma X per la ricerca di bassi mosaicismi**
- **analisi molecolari per** la ricerca premutazione gene FMR1 associata a Sindrome X fragile (13-26% premutazione nelle pazienti POF rispetto alla popolazione generale che è intorno a 3-12%) e altre premutazioni.

Valutazione immunologica: screening per poliendocrinopatie ove presente anamnesi familiare e personale positiva per autoimmunità

- Ab vs ovaio, Ab vs corticosurrene,
- Ab vs tireoperossidasi, Ab vs recettore TSH, Ab vs PTH
- Ab vs cell.parietali, Ab vs isole pancreatiche,
- Ab vs.transglutaminasi e vs. endomisio, ev. vs gliadina,
- Ab vs GAD65

Se si sospetta un deficit surrenalico è necessaria una valutazione completa della funzione surrenalica.

Rilievo di possibili patologie associate su base immunologica

NB . la diagnosi etiopatogenetica non è indispensabile per l'eventuale terapia ormonale sostitutiva , purchè siano rispettate le codificate controindicazioni al suo uso

Sintomatologia In oltre il 70 % dei casi di 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) si evidenzia come l'amenorrea secondaria insorga 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.

Varie sono le espressioni cliniche modulate sulla patologia di base con un denominatore comune: lo stato di ipoestrogenismo conseguente alla carenza follicolare cui consegue una progressiva ipotrofia delle mucose vulvovaginali ,osteopenia ed osteoporosi , aumentato rischio di patologia cardiovascolare , riduzione della libido. L' autostima è generalmente ridotta in buona parte legata al danno sulla funzione riproduttiva. Anche la produzione androgenica è ridotta; non sono ancora completamente definite le implicazioni del deficit androgenico.

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

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 casi puo' essere presente una residua funzione ovarica, scarsamente prevedibile dai dati clinici , con inattese gravidanze nel 10 % dei casi.

Apparato scheletrico La POI è fattore di rischio per osteoporosi (Amarante et Al.2011). Alla diagnosi il 3.6 % 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 et Al. 2012). La POI in età evolutiva, sia essa da cause genetiche che oncologiche (chirurgia ,radioterapia 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,metab. 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 (HR 1.41,95% CL,1.09 to 1.47) anche in donne con menopausa non chirurgica tra i 40 e 45 anni versus donne con menopausa tra 50 e 54 anni , il fumo è fattore aggravante (Rahman et Al 2014). Un deterioramento della funzione endoteliale è comunque presente anche nelle le fasi iniziali della menopausa (perimenopausa)in relazione alla perdita della funzione ovarica e al deficit estrogenico associato. (Kalantaridou, 2004 ,Moreau et Al. 2012) Ampi studi come il Danish Nurse Cohort Study (Lidegaard et Al 2006) ed il Nurses'Health Study (Parker et Al 2009)avavano 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 con POI si ritrovano effetti negativi sul metabolismo glicidico (Corrigan et Al 2006) e lipidico(Knauff et Al 2008) , un aumentato rischio di sindrome metabolica e di stroke ischemico (Rocca et Al 2012) .In donne con artrite reumatoide e menopausa precoce aumenta ulteriormente il rischio di sviluppare patologia CVS (HR 1.56 ,95 CL 1.08 to 2.26 ;Pfeifer et al 2014)

La POI chirurgica sembra essere gravata da un rischio maggiore rispetto alle altre forme .

Attenzione ,tono 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 et Al 2014). L'ovariectomia pre-menopausale aumenta il rischio di Parkinson e danneggia la funzione cognitiva (Rocca et a. 2008).

Risvolti psicologici . Prevale una ridotta autostima anche in donne che hanno già portato a termine una gravidanza (Orsan et Al 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 sia nelle POI spontanee che nelle chirurgiche (Janse et Al 2012) La caduta dei livelli degli steroidi sessuali ha un impatto negativo sul benessere sessuale con riduzione del desiderio , minor frequenza nei rapporti sessuali , dolore al coito . L'età alla diagnosi gioca un ruolo importante ; le donne con POF a inizio precoce hanno più probabilità di sviluppare un complesso disagio psicosessuale (Graziottin e Basson 2004)

In particolare le donne sottoposte a ovariectomia bilaterale precoce sono ad aumentato rischio di effetti negativi a livello CVS ,osso, tono umore , capacità cognitive e sessualità. La terapia ormonale sostitutiva può annullare alcuni effetti negativi (**livello di evidenza B** in Postmenopausal Hormone Therapy. An Endocrine Society Scientific Statement, 2010)

Bibliografia:

- Amarante F, Vilodre L.C., Maturana M.A 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, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3000-7.
- Donati Sarti C., Lello S, Gallo M et al. Documento congiunto SIGITE-SIM 2013. Gestione del trattamento ormonale sostitutivo nella donna in menopausa. *Giorn.It.Ost.Gin.* Vol XXXV,n2, 389 – 396 ,Marzo-Aprile 2013.
- Falorni A, Brozzetti A, Aglietti M.C et al. Progressive decline of residual follicle pool after clinical diagnosis of autoimmune ovarian insufficiency. *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 453–458
- Finigan J , Gossiel F , Gluëer C. C 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, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
- Janse F, Tanahatoc SJ ,Eijkemans MJ et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency : a systematic review and meta-analysis . *Hum Reprod Update* 2012 ,18 (4) ,405-19
- Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM et al. Cigarette smoking and age of menopause : a large prospective study ;*Maturitas* 2012, 72 (4),346-352
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18:107–134.
- Kalantaridou, S.N., Naka KK , Papanikolaou E et al; Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004 Aug. 89 (8), 3907–3913
- Knauf E A H , Blauw, H M , Pearson PL et al. Copy number variants on the X chromosome in women with primary ovarian insufficiency ; *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 5, 2011
- Kokcu A, • Yavuz E ,• Celik H et al. A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors .*Arch Ginecol Ostet* , 2012
- Malhotra N, Sharma V, Bahadur A et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 117 (2012) 40–44
- Moreau KL Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women *J Clin Endocrinol Metab*, December 2012, 97(12)

- Namavar Jahromi B. ,Parsanezhada M.E., Ghane-Shirazib R. Female genital tuberculosis and infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 75 , 2001, 269-272
- O’Leary S, Lloyd ML, Shellam G 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, 849–860
- Ohl J., M. Partisani , C. Demangeat et al .Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women *Gynecologie Obstetrique & Fertilité’* 38 (2010) 313–317
- Pennel P B.,Hormonal Aspects of Epilepsy ,*Neurol Clin.* (2009) November ; 27(4): 941.
- Pfeifer EC, Crowson CS, Amin S et al.The influence of early menopause on cardiovascular risk in women with rheumatoid arthritis. *J Reumatol.* (2014),41(7),1270-1275
- Persani L, Rossetti R, Cacciatore C et al. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 33 (2009) 35–41
- Rahman I ,Akesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause* (2014 May 12)
- Ryan J , Scali J., Carriere I et al. Impact of premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014 ,May 7
- Santen RJ , Allred DC, Ardoin SP et al .Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95, Supplement 1: S1-S66
- Shamilova NN , Marchenko LA ,Dolgushina NV et al. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. *J Assist Reprod Genet* (2013) 30:617–622
- Woad KJ,Watkins WJ, Prendergast D et al. 2006 The genetic basis of premature ovarian failure. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 46 ,242–244 ,2006 John Wiley & Sons, Inc

MENOPAUSA IATROGENA

Epidemiologia: Secondo i dati del Progetto Menopausa Italia raccolti dai Centri della AOGOI, circa il 15% delle donne Italiane va incontro a menopausa chirurgica ad 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 ad 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:

Terapia farmacologica: i trattamenti chemioterapici (per neoplasia mammaria ma anche per linfomi, leucemie o per altre forme di tumori), possono portare ad amenorrea temporanea o alla riduzione della riserva ovarica con menopausa precoce 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 principale rappresentante è dato dalla ciclofosfamide) sono i farmaci antitumorali più frequentemente associati al danno ovarico; la ciclofosfamide infatti interferisce con il ciclo cellulare sia in fase attiva che a riposo poiché non è un chemioterapico ciclo specifico e non richiede una proliferazione cellulare per esplicare la sua azione citotossica (Epstein RJ 1990).

Oltre agli agenti alchilanti, altrettanto noto è l'effetto negativo di **carboplatino e cisplatino**, mentre un più basso rischio è associato all'utilizzo di **metotrexate, fluoro uracile, vincristina, vinblastina e bleomicina**. I regimi terapeutici correntemente utilizzati per il trattamento del Linfoma di Hodgkin, hanno una tossicità riproduttiva variabile. La combinazione di Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (ABVD) per il Linfoma di Hodgkin risulta associata ad una bassa incidenza di insufficienza ovarica post terapia. Una recente metanalisi ha concluso che l'utilizzo di GnRH agonisti, risulta proteggere la funzione ovarica durante la chemioterapia per il Linfoma (Yaoyao Z et al., 2013). Nelle pazienti con tumore al seno, i due schemi terapeutici maggiormente utilizzati sono Ciclofosfamide, Metotrexate, 5-Fluoro Uracile (CMF) e Doxorubicina più Ciclofosfamide (AC); da studi, il rischio maggiore di danno ovarico, sembra correlato al primo schema terapeutico (CMF). Le donne più giovani risultano essere a minor rischio di sviluppare amenorrea e, qualora la sviluppino, questa è spesso (80% dei casi) reversibile; nelle donne con 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, risultando molto utile per valutarne la tossicità ovarica (Gracia CR et al., 2012).

Terapia radiante: nelle pazienti sottoposte a radioterapia, i fattori che intervengono nel determinare la suscettibilità dell'ovaio risultano essere la dose complessiva di terapia radiante, il frazionamento del trattamento e l'età della paziente. Alcuni autori hanno calcolato la dose di terapia radiante che può determinare un'immediata e permanente disfunzione ovarica, nel 97.5% delle pazienti essa risulta 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 WH 2005). E' inoltre possibile un danno ovarico anche in caso di trattamento radioterapico sopradiaframmatico che non interessa quindi la regione pelvica per un meccanismo di tipo autoimmune (Wallace WH 2003). Nelle giovani donne, la radioterapia può causare 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 caratterizzati da 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. Sappiamo che l'endometriosi interessa il 6-10% delle donne in età riproduttiva, con presenza di endometrioma ovarico nel 17-44% dei casi ed interessamento bilaterale delle ovaie nel 19-28% delle pazienti. Secondo dati Italiani l'età

media della menopausa nelle donne sottoposte ad intervento chirurgico per endometriosi, risulta significativamente più bassa rispetto alla popolazione italiana di riferimento . (45.3 ± 4.3 anni versus 51.2 ± 3.8); in particolare in pazienti sottoposte ad intervento per endometrioma bilaterale è stata osservata un'età alla menopausa ancora più bassa (42.1 ± 5.1 anni)(Coccia ME 2011).

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

L'impiego della terapia ormonale sostitutiva in pazienti con precedenti tumori ginecologici è un argomento cui esistono studi limitati 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 et al hanno 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. Il trattamento iniziato 4-8 settimane dopo il trattamento chirurgico per carcinoma endometriale, per la durata media di 49 mesi, non ha comportato un aumento del tasso di recidiva. Al momento non sono però disponibili dati conclusivi univoci 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 un'assoluta controindicazione all'uso degli estrogeni dopo trattamento per sarcoma dello stroma endometriale di basso grado, neoplasia dotata di recettori per gli estrogeni.

Ursic-Vrscaj et al (2001) hanno condotto 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; l'intervallo libero da malattia ed il tasso di sopravvivenza è risultato sovrapponibile nei due gruppi. 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. I tumori a cellule della granulosa, al contrario, sono ormono-sensibili, per cui la terapia ormonale è controindicata.

La somministrazione di terapia ormonale non è generalmente negata alle pazienti sottoposte ad 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 F, 2013).

Un aspetto rilevante nelle giovani pazienti è inoltre la preservazione della fertilità e quindi la prevenzione della insufficienza ovarica (Linee Guida: Preservazione della Fertilità nei pazienti Oncologici, 2013), che 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 di irradiazione
- Chirurgia ginecologica conservativa.

Bibliografia:

- Ayhan a, Taskiran C, Simsek S. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006. –
- Coccia ME, Rizzello F, Scarselli G et al *Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause*. *Human Reproduction* Vol 26, N11; 2011
- Epstein RJ. *Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity*. *J Clin Oncol* 1990; 8:2062
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, 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. *Climacteric*. 2013 Dec;16(6):611-7
- Linee Guida: Preservazione della Fertilità nei pazienti Oncologici, Aiom, 2013
- Mano et al. *Preservazione della fertilità in donne affette da carcinoma mammario* F.O.N.C.A.M. *Attualità in Senologia* 2011;62
- Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertility and Sterility* 2010;94:638–44

- Yaoyao Zhang, Zhun Xiao, Yan Wang 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(11): e80444.
- Ursi-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP: Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystoadenocarcinoma treatment: the effect on survival. Menopause, 2001
- Wallace WH, Thomson AB 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 W.H. *The radiosensitivity of the human oocyte*. Hum Reprod 2003;18(1).

4 Conseguenze metaboliche

OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Definizione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione ed alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate "primitive" le forme 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), cioè valutando 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 esaminati nel momento in cui si raggiunge il 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 in esame 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.

Definizioni secondo l'OMS:

1. BMD normale: T-score compreso fra +2,5 e -1 DS;
2. Osteopenia: T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS.
3. Osteoporosi: T-score inferiore a -2,5 DS.
4. Osteoporosi conclamata: T-score inferiore a -2,5 DS e contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

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 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 che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D).

Peraltro 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 ad essa correlate (Gast et al., 2009; Crandall CJ et al. 2014)

Farmaci utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella

Le donne con menopausa precoce indotta dal trattamento per 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 con oltre i 45 anni d'età che non richiedono terapia ormonale o in trattamento adiuvante con tamoxifene, non sono invece 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 evidenze più forti soprattutto se utilizzato all'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi o della soppressione ovarica. Vi sono dati suggestivi di efficacia nella prevenzione anche per risedronato ed ibandronato.

Diagnosi bioumorale

Una idonea 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 bioumorali di I° livello (Tabella 1) esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**Raccomandazione di grado A**). Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche (Tabella 2).

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

Tabella 1. Esami di I Livello
-VES

Tabella 2. Esami di II Livello
-Calcio ionizzato

-Emocromo completo	-TSH
-Protidemia frazionata	-Paratormone sierico
-Calcemia, fosforemia	-25-OH-vitamina D sierica
-Fosfatasi alcalina totale	-Cortisolemia dopo test di soppressione con 1 mg di desametasone
-Creatininemia	-Anticorpi anti-transglutaminasi
-Calciuria 24 h	-Esami specifici per patologie associate (es.ferritina, triptasi, ecc)

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 ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa ed integrità strutturale ossea ed è misurata prevalentemente in due siti, le falangi ed 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 maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale. L'uso combinato dei parametri ultrasonografici e 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 a cui 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.

Fattori di rischio per l'erogazione delle MOC con oneri a carico del SSN:

Presenza di uno dei seguenti fattori di rischio maggiori:

1 Per soggetti di ogni età e sesso:

- a) precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
- b) riscontro radiologico di osteoporosi;
- c) terapie croniche (attuata o previste): cortico-steroidi sistemici (per più di tre mesi a posologia ≥ 5 mg/die 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);

- d) 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); rachitismi/osteomalacia; sindromi da denutrizione, celiachia e sindromi da malassorbimento; malattie infiammatorie intestinali croniche severe; 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 ed immobilizzazioni prolungate (maggiori di 3 mesi); paralisi cerebrale, distrofia muscolare e spinale.

2 Limitatamente a donne in menopausa:

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

Presenza di 3 o più fattori di rischio minori per le donne in menopausa:

- α) età superiore ai 65 anni;
β) anamnesi familiare per severa osteoporosi;
χ) periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale;
δ) inadeguato apporto di calcio (< 1200 mg/die);
ε) fumo > 20 sigarette/die;
φ) abuso alcolico (> 60 g/die di alcool)

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 ad una velocità eccessiva. In considerazione della imprecisione delle metodiche, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 2 anni per l'indagine DXA. La QUS è ancora ritenuta non idonea al monitoraggio del turnover osseo.

Bibliografia:

- Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI) RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA ASSOCIATA A TERAPIA CON BISFOSFONATI IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI: DOCUMENTO DI CONSENSO (2012)
- Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ 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 Jan;139(1):32-40.

- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2397-410.
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS; Linee Guida S.I.O.M.M.S. 2012

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Esistono chiare evidenze che i fattori di rischio per la patologia cardiovascolare possono aumentare con la menopausa in quanto la donna in menopausa perde il vantaggio di genere sul rischio di eventi cardiovascolari rispetto all'uomo; infatti la menopausa nel corso del processo di invecchiamento, può favorire o accelerare quadri clinici correlati alle patologie cardiovascolari.

E' bene noto che il rischio di malattia cardiovascolare aumenta con l'aumentare dell'età (Collins P. et al 2007) e che l'aumento di eventi è di entità limitata durante la peri-menopausa, mentre la crescita è esponenziale negli anni che seguono la menopausa (Tunstall-Pedoe H, 1998).

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

L'aumento di eventi cardiovascolari osservati nel periodo post-menopausale può rappresentare l'effetto finale di quelle alterazioni precoci correlate al rischio vascolare già attive durante la fase di transizione verso la menopausa.

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 di 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. Dati da studi di letteratura evidenziano infatti come la menopausa si associ ad un aumento di circa il 7,6% dei livelli delle componenti lipidiche (Trémollières FA et al, 1999), con un incremento in particolare del colesterolo totale di circa il 6,8% (Do KA et al, 2000). La correzione ed il mantenimento di un corretto profilo lipidico nella donna devono essere ottenuti attraverso un adeguato intervento sullo stile di vita, eventualmente associato ad un trattamento terapeutico (**Classe I, Livello di Evidenza B**).

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 che del tessuto adiposo, in un quadro dismetabolico associato all'aumento di rischio di diabete (Collins P. et al 2007). In caso di diagnosi di diabete, una appropriata terapia farmacologica associata ad un corretto stile di vita è indicata nella correzione di questo fattore di rischio maggiore (**Classe IIa, Livello di Evidenza B**).

I meccanismi responsabili di una alterata funzione vascolare nella donna in menopausa sono riconducibili sia ad un alterato profilo fibrinolitico, per aumento dei livelli di PAI-1 e riduzione di livelli di t-PA, che coagulativo per un aumento dei livelli di FVII e di fibrinogeno (Falcó C et al 2001; Lindoff C et al 1996).

La menopausa rende la donna particolarmente vulnerabile alla patologia cardiovascolare anche per le significative alterazioni emodinamiche responsabili di alterata pressione arteriosa (Collins P. et al 2007). Dati relativi ad un ampio studio condotto su donne di età compresa tra 45 e 65 anni analizzate per fasce di età relative alla insorgenza della menopausa (menopausa precoce, menopausa tardiva e periodo postmenopausale), hanno evidenziato che la menopausa si associava ad un significativo e progressivo incremento dei fattori di rischio, e che l'ipertensione e i cambiamenti metabolici erano il risultato della menopausa e distinti da quelli strettamente correlati all'invecchiamento (Trémollières FA et al, 1999), con una percentuale di ipertese che aumentava dal 7% nelle donne in perimenopausa al 12% in quelle in postmenopausa (Trémollières FA et al, 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, ed il controllo del peso associato ad una adeguata attività fisica (**Classe I, Livello di Evidenza B**)*.

Nell'ambito dell'inquadramento delle modificazioni dei principali fattori di rischio cardiovascolari durante la fase di transizione verso la menopausa, è stata posta attenzione anche sul BMI, che è stato dimostrato subire un incremento di circa il 4.5% tra i 3 anni precedenti la menopausa e i 3 anni seguenti, in donne di età compresa tra 45 e 55 anni seguite in follow-up (Do KA et al 2000).

Al di là della 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 IC et al 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", la arteriopatia periferica (PAD); un valore di ABI <0,90 rappresenta infatti un marcatore di declino funzionale motorio (Hirsch AT et al 2012). Dati da studi su 24.955 uomini e 23.339 donne seguiti in follow-up 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 ed 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 et al 2008).

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

Un particolare interesse deve essere attribuito alla storia personale ostetrica di patologia placentaria, cioè eventi correlati ad alterata funzione placentare, come l'ipertensione in gravidanza, la preeclampsia, il ritardo di crescita fetale o la morte fetale ed il diabete gestazionale., nuovi ma consolidati fattori di rischio cardio e cerebro vascolare a lungo termine nella donna (Smith GC et al 2011; Bushnell C et al 2014). Anche la storia personale di menopausa precoce (<40 anni, o tra 40 e 45 anni) sia spontanea che chirurgica rappresenta un fattore di rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari e morte prematura (Shuster LT et al 2010). Il rischio di eventi avversi aumenta di circa due volte ed in maniera direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa (Rocca WA et al 2006; Rivera CM et al 2009). Infine una revisione di sette studi osservazionali ha evidenziato che la menopausa prima dei 45 anni, sia naturale o

indotta per cause cliniche o chirurgiche, rappresenta un fattore di rischio di stroke ischemico nella donna (Rocca WA et al 2012). Recentemente i risultati di una metanalisi di studi condotti su 190.588 donne (seguite in follow-up per oltre 3 anni) che avevano avuto un totale di 9440 eventi (2026 patologia cardiaca ischemica, 6438 stroke e 976 altre patologie cardiovascolari), hanno messo in evidenza il ruolo della insufficienza ovarica prematura, definita come menopausa precoce (<40 anni), sul rischio di patologia cardiaca ischemica e di altre patologie cardiovascolari, ma non di stroke (Roeters van Lennep JE et al 2014).

**(in accordo con le raccomandazioni delle Linee Guida dell'American Heart Association, 2011)*

La realtà in Italia ed in Toscana

I risultati di una 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%, ed 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 per classi di età evidenzia nella popolazione femminile una maggiore prevalenza fra le donne al di sotto dei 45 anni, in controtendenza rispetto alla popolazione italiana, dove la maggior prevalenza è fra le donne con più di 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 ed 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 delle donne in menopausa, e sensibilmente minore a 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 umano 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.

Calcolo del rischio:

Sesso

Età (espressa in anni)

Abitudine al fumo di sigaretta (si intende chi fuma regolarmente ogni giorno, anche una sola sigaretta, oppure ha smesso da meno di 12 mesi)

Qual è il valore della pressione sistolica? (espressa in mmHg)

Qual è il valore della colesterolemia totale? (espressa in mg/dl)

Qual è il valore della colesterolemia HDL? (espressa in mg/dl)

E' mai stato diagnosticato il diabete? (oppure due determinazioni successive di glicemia a digiuno superiori o uguali a 126 mg/dl)

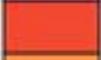
Presenza di ipertensione arteriosa per cui il medico ha prescritto farmaci anti-ipertensivi (si considera sotto trattamento chi assume regolarmente questi farmaci)

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 l'oggetto menopausa.

Le categorie di rischio sono espresse in:

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%

I fattori di rischio considerati sono:

1 **genere** espresso in due categorie, uomini e donne

2 **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

3 **età** espressa in anni e considerata in decenni, 40-49, 50-59, 60-69

4 **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

5 **pressione arteriosa sistolica** espressa in mmHg; rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive eseguite secondo la metodologia standardizzata. È suddivisa in quattro categorie:

- uguale o superiore a 90 mmHg e inferiore a 130 mmHg
- uguale o superiore a 130 mmHg e inferiore a 150 mmHg
- uguale o superiore a 150 mmHg e inferiore a 170 mmHg
- uguale o superiore a 170 mmHg e inferiore o uguale a 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

6 **colesterolemia** espressa in mg/dl; è suddivisa in cinque intervalli:

- uguale o superiore a 130 mg/dl e inferiore a 174 mg/dl
- uguale o superiore a 174 mg/dl e inferiore a 213 mg/dl
- uguale o superiore a 213 mg/dl e inferiore a 252 mg/dl
- uguale o superiore a 252 mg/dl e inferiore a 291 mg/dl
- uguale o superiore a 291 mg/dl e inferiore o uguale a 320 mg/dl.

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 e che sono calcolati in relazione alle regioni geografiche europee a basso rischio tra cui l'Italia oltre a Belgio, Francia, Grecia, Lussemburgo, Spagna, Svizzera, Portogallo ed 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 (Mosca L et al 2011) sottolineano il ruolo delle differenze di genere nella costruzione del profilo di rischio della donna e dei potenziali benefici degli interventi di prevenzione.

L'American Heart Association nel 2011 (Mosca L et al 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), ed il BMI, e introduce come fattore di rischio maggiore la storia ostetrica della donna, considerata come storia di preeclampsia, diabete gestazionale o ipertensione in gravidanza.

Classificazione del rischio cardiovascolare nella donna

Condizione di rischio	Criteri
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 ≥10%
A rischio (≥ 1 fattore di rischio maggiore per malattia ICardiovascolare)	Fumo
	PA sistolica ≥120mmHg, PA diastolica ≥80 mmHg, o trattamento per ipertensione
	Colesterolo totale ≥200mg/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 (< 55 anni nel maschio e < 65 anni nella donna che insorgono in parenti di primo grado)

	Sindrome metabolica
	Evidenza di condizioni vascolari subcliniche (e.g. 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 (e.g. lupus e artrite reumatoide).
	Storia di preeclampsia, diabete gestazionale, o ipertensione gravidanza-indotta
“Salute cardiovascolare ideale” (tutti i fattori indicati)	Colesterolo totale <200 mg/dL (non trattato)
	PA sistolica <120mmHg, 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 1. Classificazione del rischio cardiovascolare nella donna (da Allegati Mosca L, e al. JACC 2011)

Tabella Ibis. - Prevenzione cardiovascolare nella donna: raccomandazioni cliniche	
Correzione dello stile di vita	
Cessazione del fumo	(Classe I, livello B)
Attività fisica	Minimo 150min/settimana di attività fisica moderata, 75 min/settimana di attività intensa o equivalente combinazione di attività fisica aerobica moderata e intensa (Classe I, livello B)
	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 (Classe I, livello B)
	Attività di potenziamento muscolare praticata 2 giorni/settimana (Classe I, livello B)
	Donne che necessitano di perdere peso dovrebbero aumentare a 60, 90 min di attività moderata-intensa tutti i giorni della settimana (Classe I, livello B)
Riabilitazione	Un programma riabilitativo sia in regime ospedaliero o extraospedaliero dovrebbe essere programmato per tutte le pazienti con eventi cardio, cerebrovascolari e arteriopatía periferica (Classe I, livello A) o con storia o sintomi di insufficienza cardiaca (FE ₂ ≤35%) (Classe I, livello B)
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 (Classe I, livello B)
Mantenimento/riduzione del peso	Adeguata attività fisica, riduzione dell' apporto calorico per ottenere un valore appropriato di indice di massa corporea (e.g. <25 Kg/m ² in donne U.S.), circonferenza vita (e.g. 88cm), o altri indicatori di obesità (Classe I, livello B)
Acidi grassi omega3	Consumo di pesce nella dieta o integrazione di acidi grassi omega3 nella dieta in forma di capsule (e.g. EPA 1800 mg/giorno) in donne con ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia in prevenzione primaria e secondaria (Classe IIb, livello B)
Intervento sui fattori di rischio maggiori	
Pressione arteriosa	Mantenimento della PA <120/80 mmHg con approccio non farmacologico attraverso al correzione delle abitudini alimentari e il controllo del peso , attività fisica, moderato apporto di alcol , riduzione del sodio, e aumento del consumo di frutta, verdura e prodotti caseari a basso contenuto di grassi (Classe I, livello B)
	Farmacoterapia se PA ≥140/90 o se rilevata in caso di insufficienza renale o diabete ≥130/80 mmHg(Classe I, livello A)
Dislipidemia	Mantenimento dei livelli di LDL-C<100 mg/dL, HDL-C>50 mg/dL, TG <150 mg/dL e nopl-HDL-C <130 mg/dL con approccio non farmacologico correggendo lo stile di vita (Classe I, livello B)
	Farmacoterapia oltre a correzione dello stile di vita in donne con patologia coronarica per raggiungere livelli di LDL-C<100 mg/dL (Classe I, livello B), indicata anche in donne altre localizzazioni aterosclerotiche o diabete mellito o

	rischio assoluto a 10 anni >20% (<i>Classe I, livello B</i>)
	Una riduzione <70 mg/dL è ragionevole in donne a rischio molto elevato (e.g. donne con recente evento cardiovascolare, o molteplici fattori di rischio cardiovascolare non sufficientemente controllati) con patologia coronarica, e può richiedere una combinazione di farmaci ipolipemizzanti (<i>Classe IIa, livello B</i>)
	Una riduzione dei livelli di LDL-C mediante correzione dello stile di vita è utile se LDL-C \geq 130 mg/dL, se ci sono molteplici fattori di rischio, e se il rischio cardiovascolare assoluto a 10 anni è 10-20% (<i>Classe I, livello B</i>)
	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% (<i>Classe I, livello B</i>)
	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 (<i>Classe I, livello B</i>)
	In donne di età >60 anni di età e con un rischio cardiovascolare >10%, l'uso di statine può essere considerato se PCRhs> 2 mg/dL dopo modificazione dello stile di vita e nessun processo infiammatorio acuto in atto (<i>Classe IIb, livello B</i>)
	Terapia con niacina o fibrati può essere utile se HDL-C basso (<50 mg/dL) o non-HDL-C elevato (>130 mg/dL) in donne ad alto rischio dopo che l'obiettivo di riduzione dei livelli di LDL-C è stato raggiunto (<i>Classe IIb, livello B</i>)
Diabete mellito	Associazione di farmacoterapia e correzione dello stile di vita (ottenere la HbA _{1c} <7%) (<i>Classe IIa, livello B</i>)

Tabella 2. Prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna (da Mosca L, e al. JACC 2011)

Bibliografia

- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008;300:197-208
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA 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 Feb 6.
- Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J. 2007 Aug;28(16):2028-40
- Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab 2014 Dec 18. Epub ahead of print <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25522264>

- Do KA, Green A, Guthrie JR et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol.* 2000;151:584-93.
- Falcó C, Tormo G, Estellés A et al. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica.* 2001;86:92-8.
- Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009;16:231-8
- Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS 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, Peterson F, Lecander I et al. Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas.* 1996;24:43-50
- Mosca L, Mosca LI, Benjamin EJ 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, Grossardt BR, Rhodes DJ et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16:15-23
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:821-8
- Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause.* 2012;19:272-7.
- Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML 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, Rhodes DJ, Gostout BS et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65:161-6
- Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001 Jun 23;357(9273):2002-6.
- Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C 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 May 9;351(9113):1425-7
- Westendorp IC, Bots ML, Grobbee DE et al. Menopausal status and distensibility of the common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:713-7

5 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 requisito necessario per il mantenimento di un buono stato di salute in ogni fase della vita.

E' peraltro noto che le raccomandazioni in tal senso 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 dovrebbe sempre fare un tentativo.

In menopausa un corretto stile di vita può essere considerato per tutte le donne 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 nella post menopausa.

I cambiamenti dello stile di vita adottati a partire dalla perimenopausa possono contribuire a ridurre l'occorrenza e la severità delle cronicità che caratterizzano la terza età, e di conseguenza anche a ridurre i costi assistenziali per questa fascia di popolazione (Cuzick J et al. 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' acclarato 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 elevata rispetto a 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 e per l'ictus nonché per il tumore mammario (Smith-Warner S et al. 1998); inoltre l'alcool potrebbe avere un effetto tossico sulla funzione osteoblastica. Un modesto consumo di alcool può essere associato alla comparsa di insonnia, specie se consumato prima di coricarsi, 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 nel produrre estrogeni dai precursori androgenici sintetizza molti altri ormoni che possono sopprimere la produzione steroidea ovarica e influenzare la termoregolazione con un impatto negativo sul rischio di comparsa di sintomatologia vasomotoria. Queste evidenze rilevano l'importanza di ridurre il peso corporeo, specie nelle pazienti con sintomi vasomotori in cui la terapia ormonale è problematica (Linee guida AOGOI).

La restrizione calorica (non intesa come una dieta drastica e squilibrata) 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.

L'alimentazione in menopausa dovrà essere il più possibile variata ed equilibrata evitando diete sbilanciate che non includono tutti gli alimenti e che non garantiscono un apporto adeguato di proteine, zuccheri, grassi, vitamine e sali minerali. Si consiglia comunque 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 FB et al. 2000; Jakobsen MU 2009). E' importante limitare anche l'assunzione di dolci e carboidrati semplici in quanto, oltre al rischio di diabete, determinano un aumento di peso e soprattutto del grasso viscerale a livello addominale.

Secondo la International Menopause Society (de Villiers TJ et al. 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 alcool contenuto entro i 20 g al giorno.

Dati pubblicati in letteratura suggeriscono anche un consumo regolare di alimenti ricchi acidi grassi polinsaturi omega-3, in virtù degli effetti favorevoli che questi esplicano nei confronti di varie condizioni e su una possibile azione nei confronti delle vampate e del tono dell'umore (Lucas M et al. 2009 a; Lucas M et al. 2009 b). L'olio di oliva, meglio se extravergine, così come il pesce e la frutta secca, è ricco 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 il picco di massa in età giovanile, rimane la miglior prevenzione dall'osteoporosi, tuttavia nelle donne in menopausa che non sono in terapia estrogenica, l'assunzione raccomandata di Ca è di circa 1200 mg al giorno (Larn 2012. Sintesi prefinale). Questi valori sono raggiungibili con adeguato apporto alimentare; d'altra parte un eccesso di integrazione di Ca, in aggiunta a un corretto o anche alto apporto dietetico potrebbe essere associato a un aumento del rischio cardiovascolare (Bolland MJ 2010; Bolland MJ 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 i 400 e 800 IU al giorno.

Recenti pubblicazioni (Dahl C et al. 2013) evidenziano inoltre il ruolo del magnesio nella protezione dal rischio di fratture del femore.

Gli obiettivi di un'alimentazione corretta in menopausa sono dunque:

- 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,

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

Nelle donne in età post-menopausale è consigliata una quantità di calcio da 1200 a 1500 mg in assenza di terapia sostitutiva con estrogeni. Nel caso di terapia sostitutiva con estrogeni, il fabbisogno è uguale a quello degli anziani maschi (1000 mg).

Una carenza dietetica di calcio è peraltro molto frequente. A parte l'occasionale gelato o yogurt, il latte infatti non è più sulla tavola di tutti i giorni e i formaggi sono ritenuti, non senza ragione, alimenti grassi e ipercalorici, quindi da evitare. È importante informare le pazienti che in realtà il latte parzialmente o completamente scremato e lo yogurt magro contengono le stesse quantità di calcio dei prodotti "interi", infatti il calcio non è in soluzione nei grassi ma solo nell'acqua: quindi il latte magro o parzialmente scremato e lo yogurt magro contengono persino un po' più calcio per litro del latte e yogurt interi (Figura 1).

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. Lo stesso vale per polpi, calamari e gamberi. Molti vegetali verdi (broccoletti, indivia, radicchio, carciofi, spinaci, cardi, ecc.) 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.

Alcuni cibi ricchi di calcio

(i valori si riferiscono a 100 g di prodotto)

	<i>calcio (mg)</i>
Latte intero	119
Latte parzialmente scremato	120
Latte magro	122
Yogurt intero	111
Yogurt parzialmente scremato	120
Formaggi stagionati	860-1340
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
Cioccolata al latte	262

Figura 1. Cibi ricchi di calcio

Consigli alimentari

1. Assumi ogni giorno almeno una tazza di latte (200 ml), meglio se parzialmente scremato.
2. Fai ogni giorno uno spuntino ricco di calcio: uno yogurt naturale o alla frutta (125 g), oppure un frullato di frutta e latte.
3. Bevi ogni giorno almeno 1,5 litri di acqua, meglio se ricca di calcio.
4. Consuma una porzione di formaggio 2-3 volte alla settimana (100 g se formaggio fresco: mozzarella, crescenza, ecc. o 60 g di formaggio stagionato: grana, parmigiano, fontina, provolone, ecc.).
5. Tre volte alla settimana cerca di mangiare pesci, crostacei o molluschi ricchi di calcio (latterini, alici, calamari, polpi, ecc.).
6. Cerca di non assumere alimenti ricchi di acido ossalico o acido fitico (es. spinaci, rape, pomodori, crusca) insieme ai cibi ricchi di calcio, perché riducono l'assorbimento del calcio.
7. Assumi caffè e alcolici con moderazione.
8. 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.

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% dei casi) 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. Le pazienti possono essere rassicurate informandole che i calcoli renali vengono in genere a persone predisposte e che se una persona ad una età matura non ha mai avuto coliche, si può considerare a basso rischio. I calcoli contenenti calcio in genere sono dovuti alla *iper calciuria 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 al 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, queste pazienti devono ridurre l'apporto di sodio (riducendo 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.

ATTIVITA' 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 IM 2001; Bassuk SS 2003; Chlebowski RT 2010; Irwin ML 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 (Figura 2).

Diverse società scientifiche consigliano di svolgere un'attività fisica regolare per circa 20-30 minuti al giorno (secondo altri autori almeno 40') graduandola alle condizioni di ogni singola donna e tenendo conto di fattori quali costituzione, peso, età ecc. Le attività aerobiche (camminare, bicicletta, cyclette, salire e scendere le scale ecc.) 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 invece, sono da preferire le attività fisiche di tipo "gravitazionale" come ad esempio sollevare piccoli pesi, salire e scendere le scale, correre, camminare, ballare ecc.



Figura 2. Informazioni Attività Fisica

Bibliografia

- Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and cardiovascular disease prevention in women: how much is good enough? *Exerc Sport Sci Rev.* 2003 Oct; 31(4):176-81.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD 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;94:1144-1149.
- Chlebowski RT. Lifestyle and breast cancer risk: the way forward? *J Clin Oncol* 2010; 28: 1445-7.
- Cuzick J, Glasier A, La Vecchia C et al. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep-Oct;17(5):706-17. doi: 10.1093/humupd/dmr020. Epub 2011 May 11. ESHRE Capri Workshop Group1.
- Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS et al. Nationwide data on municipal drinking water and hip fracture: Could calcium and magnesium be protective? A NOREPOS study. *Bone* 2013 57 (1): 84-91.
- De Villiers T. J. et al. Updated 2013 International Menopause Society Recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climateric* 2013 16: 316-337.

- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000.
- Irwin ML. Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med* 2009; 43: 32-8.
- [Jakobsen MU](#), [O'Reilly EJ](#), [Heitmann BL](#) 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 May;89(5):1425-32. doi: 10.3945/ajcn.2008.27124. Epub 2009 Feb 11.
- 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, Rexrode KM, Cook NR et al. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passé? *JAMA*. 2001 Mar 21; 285(11):1447-54.
- Lucas M, Asselin G, Merette C 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, Asselin G, Merette C 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, Spigleman D, Yaun S et al. Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279 (7): 535-540.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

I

Presidi terapeutici tra presente e passato, indicazioni e contro-indicazioni, benefici e rischi, effetti collaterali, selezione, inizio terapia e durata d'uso

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 ad un corretto stile di vita in relazione ad alimentazione, attività fisica, fumo, assunzione di alcolici ecc.

Gli 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 per os.

La **somministrazione di E2 in sistema transdermico** consente concentrazioni plasmatiche giornaliere stabili sia pure con un lieve picco nelle prime 36 ore d'uso; questo avviene sia per la somministrazione settimanale che 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 μ g

40 - 80 pg/ ml per un patch da 50 μ g

90-140 pg / ml per un patch da 100 μ g (attualmente non più disponibile in commercio in Italia).

E' opportuno ricordare che i fisiologici livelli di E2 nella fase follicolare di un ciclo normale sono compresi tra 10 pg/ml e 98 pg/ml nella fase follicolare, tra 170 e 770 nella fase ovulatoria, tra 190 e 340 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 μ g 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, no mammelle.

La **somministrazione di E2 per via percutanea attraverso gel o emulsioni** comporta una rapida penetrazione nello strato corneo, deposito dello stesso 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%). 1.5 mg di estradiolo per via percutanea assicurano 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 Trattamento dell'atrofia vaginale).

La **somministrazione orale di 17 β estradiolo** è seguita da una rapida metabolizzazione in estrone (E1) a livello del tratto intestinale e del fegato ad opera della 17 idrossi-steroidogenasi di tipo 2. Estrone ed estrone solfato (tappa metabolica successiva) vengono in seguito progressivamente riconvertiti in estradiolo ad opera della 17 idrossi-steroidogenasi di tipo1, questo consente 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 ad una rapida idrolisi ad estradiolo ed acido valerico durante il primo passaggio epatico. Con 1mg 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 ed urine. L'EE non viene trasformato in estradiolo. Rispetto all'EE, il 17 β estradiolo ed estradiolo valerato somministrati per os hanno un minor impatto sulla sintesi di proteine a produzione epatica e markers infiammatori (CRP, interleuchina 1- β , interleuchina 6, TNF α) su SHBG, HDL Colesterolo, angiotensinogeno e fattori della coagulazione; questo comporta una minore attivazione del

sistema emostatico ed 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 α diidroequilina (15 %); sono identificabili anche il 17α estradiolo, il 17β estradiolo, l'equilina, la 17β diidroequilina, la 17β diidroequilenina, la 17α diidroequilenina, il δ -8-estrone. Sappiamo che i diversi estrogeni possono esercitare diversi effetti a livello degli organi bersaglio, ma questi effetti non sono stati completamente studiati.

Principio attivo	Via di somministrazione	Dosaggio disponibile
17 β Estradiolo	Transdermica(cerotto)	25 -50 μ g
17 β Estradiolo emiidrato	Transcutanea (gel)	<ul style="list-style-type: none"> •In flacone multidose Eccipiente: glicole propilenico ; dose rilasciata; 0.50 m-g .Dose quotidiana media 0.5 mg x 3 .Superficie di applicazione :2 volte la mano •In bustine Eccipiente:glicole propilenico ; mono dose 1mg •In bustine Eccipiente:glicole propilenico ; mono dose 1.5 mg
17 β Estradiolo emiidrato	Per os	1mg+ NETA 0.5 mg (in combinata continua)
17 β Estradiolo	Per os	1mg + Diidrogesterone 5mg 2mg+Diidrogesterone10mg (in sequenziale continua)
17 β Estradiolo	Per os	1mg + Drospirenone (2mg) (in combinata continua)
17 β Estradiolo	Per os	1.5mg + Nomegestrolo acetato ,(in sequenziale ciclica)
Estradiolo valerato	Per os	2mg in mono-somministrazione
Estradiolo valerato	Per os	2mg + CPA (1mg, in sequenziale ciclica)
Estrogeni coniugati equini (ECE)	Per os	0.30mg in ass. a MAP (1.5 mg ,in combinata continua)

Tabella 1. Gli estrogeni nella TOS

Gli estrogeni possono essere somministrati in regime continuo o ciclico (intervallo di 4-7 giorni); nella donna con utero devono essere supplementati con 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) rappresenta ove somministrato per **via vaginale**, 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 minuti, l'assorbimento è rapido, le concentrazioni endometriali nettamente superiori a quelle della somministrazione i.m.(Miles et Al. 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 da vene utero-vaginali ad arterie (Bulletti et Al 1997,Cicinelli e De Ziegler 1999). Il progesterone così somministrato raggiunge una 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 nel terzo superiore della vagina.

Nella **somministrazione per os** (l'ingestione concomitante di alimenti ne stimola assorbimento e bio-disponibilità), il picco plasmatico si ottiene intorno alla 2°ora . I metaboliti che ne derivano (5 α e 5 β pregnano 3 α olo 20 one) presentano affinità per i recettori GABAergici , con effetto ipnoinducente in soggetti sensibili.

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

Tabella 2. Preparazioni di Progesterone naturale disponibili per la TOS.

Vari progestinici a prevalente somministrazione orale sono disponibili in commercio:

- 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 (Tabella 3). 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, 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 la elevata potenza progestinica che li caratterizza ne consente l'impiego a basso dosaggio.

Principio attivo	Dosaggio,emivita Via di somministrazione	Caratteristiche farmacologiche
Diidrogesterone	Per os; dose: 5mg-10 mg Emivita: 2ore ; •Disponibile in mono-somm •Disponibile in associazione a E2 1mg in combinata continua •Disponibile in associazione a E2 2mg in sequenziale continua	Pura attività progestinica
17 OH Progesterone derivati		
Medrossi progesterone acetato	Per os;dose:1.5-2.5-5-10mg Emivita :14 ore •Disponibile in mono-somm. : •Disponibile in associazione a E2 V 2mg in sequenziale ciclica	Attività progestinica + residua modesta attività mineralcorticoide e glucocorticoide
Ciproterone acetato	Per os; dose: 1-2mg Emivita:48 ore Disponibile in associazione a E2 V 2mg in sequenziale ciclica	Attività progestinica + attività antiandrogena
Ciproterone acetato	Per os; dose: 1-2mg Emivita:48 ore Disponibile in associazione a E2 V 2mg in sequenziale ciclica	Attività progestinica + attività antiandrogena

19 nor Progesterone derivati		
Nomegestrolo acetato	Per os; dose: 2.5-5 mg emivita 30-50 ore	Attività progestinica + modesta attività antiandrogena
19 nor Testosterone derivati		
Noretisterone acetato (NETA)	<ul style="list-style-type: none"> • Per os; dose: 0.5-5-10 mg • Per os 0.5 mg + E2 1mg Emivita 8-28 ore • Via transdermica: patch bisett. con NETA 250 µg+E2 50µg 	Attività androgenica residua, viene metabolizzato a EE con ampie variazioni inter-individuali
Levonorgestrel	<ul style="list-style-type: none"> • Via transdermica Patch settiman. con Lng (10µg) in sequenziale continua Patch settiman con Lng (7.5µg) in combinata continua • In dispositivo intrauterino a liberazione di Lng 20 µg /die 	Attività androgenica residua
Drospirenone (spironolattone derivato)	Per os; dose: 2 mg disponibile in associazione a E2 (1 mg)	Attività progestinica + attività antimineral corticoide + attività antiandrogena

Tabella 3. Progestinici attualmente impiegabili nei vari schemi di TOS

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 et Al 2013), dalla elevata e prolungata attività progestinica (Kuhl 2005, Stanczyk et Al 2013) che comporterebbe azioni non fisiologiche o sopraffisiologiche sul tessuto mammario (Campagnoli et Al 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 et Al (2007) e da Campagnoli et Al (2013) nella importante revisione del problema (Tabella 4). Si apre quindi la necessità di ulteriori studi in questo settore.

Progestinici e ↑ rischio mammario	↑ IGF1	Elevata e prolungata attività progestinica	Interferenza con l'azione del DHT
--------------------------------------	--------	---	--------------------------------------

Progesterone	-	-	-
Diidrogesterone	--	-
Ciproterone acetato	-	+	+
MAP	+++
Nomegestrolo acetato	-+-
Noretisterone acetato	+	... +	+

Tabella 4. Potenziali meccanismi di incremento del rischio mammario indotto dai Progestinici (Campagnoli, 2013)

La somministrazione intracavitaria di LNG

Il sistema intrauterino determina un rilascio locale di 20 µg/die 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 l'azione degli estrogeni sull'endometrio ottenendo una protezione a lungo termine. Il dispositivo rimane attivo per 5 anni. Le esperienze cliniche impiegano generalmente la somministrazione di estrogeni per via transdermica (Suvano Luukkonen e Kauppila, 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 /die 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 utilizzato a bassa dose. E' stato infatti dimostrato che la somministrazione dei 1.25 mg al giorno di Tibolone (metà del dosaggio della preparazione attualmente in commercio) determina una netta riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali rispetto alle donne trattate con placebo. In uno studio condotto per 3 anni in oltre 4500 donne non sono state riportate variazioni per patologia coronarica e tromboembolismo venoso rispetto ai controlli, ma l'aumentato rischio di stroke rilevato nelle più anziane ha indotto alla sospensione del Trial nel Febbraio 2006.

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 (↑ passaggio estrone solfato → estrone) e riduzione dell'attività sulfatasica (↓ passaggio estrone solfato → estrone). Nonostante queste premesse i dati clinici non sono in accordo: Il Million Women Study riporta un aumento di rischio nelle "current users" (RR 1.45, 95% CL 1.25-1.68), il LIFT trial evidenzia un riduzione (RR 0.32), lo studio LIBERATE (Livial Intervention following breast cancer, Efficacy, Recurrence and Tolerability) programmato per verificare sicurezza ed efficacia del tibolone su sintomatologia vasomotoria

in donne con storia personale di cancro della mammella (3148 donne sopravvissute a Ca mammella randomizzate per uso di 2.5 mg di Tibolone versus placebo) mette in evidenza un possibile aumento di rischio di ricorrenza nelle trattate (HR 1.40 ,95% CL 1.16-1.79). Su un piano strettamente clinico sono più frequenti sotto Tibolone i sanguinamenti vaginali nelle donne in fase post menopausale iniziale; rispetto alla terapia combinata con estrogeni 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 confermato l'aumento di rischio di iperplasia endometriale (Archer et Al 2007); riportate modificazioni del profilo lipidico con riduzione di HDL Colesterolo (trials di modesto impatto numerico).

Effetti del Tibolone (Santen et al, 2013):

- Riduce i sintomi vasomotori e migliora i sintomi genitourinari (Tibolone 2.5 mg /di)

Livello di evidenza: A

- Riduce l'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne con osteoporosi di età superiore a 60aa, (Tibolone 1.25 mg/di)

Livello di evidenza: A

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

Livello di evidenza: B

- Aumenta il rischio di ricorrenza di tumore della mammella

Livello di evidenza:A

- Aumenta il rischio di ictus nelle donne oltre i 60 aa, ma non nelle più giovani

Livello di evidenza:A

- Non aumenta il rischio di VTE o CHD

Livello di evidenza:B

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

Livello di evidenza:A

- Riduce il rischio di cancro del colon

Livello di evidenza:B

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 estro-progestinica combinata in una popolazione di donne in postmenopausa di età compresa tra i 50 ed i 79 anni. Delle 16608 donne reclutate per lo studio, 8506 furono assegnate al gruppo trattato con estrogeni coniugati orali (0.625 mg die) più progestinico (medrossiprogesterone acetato

MPA, 2.5 mg die), mentre le altre 8102 donne al gruppoplaceto. Tale studio originariamente programmato per 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, Flechter 2002): fra la popolazione selezionata il 75% aveva più di 65 anni ; per scelta del protocollo le donne dovevano essere asintomatiche tra le arruolate il 35% era trattata per ipertensione (e solo un terzo di queste aveva raggiunto un buon controllo farmacologico dei valori pressori), il 35% era in sovrappeso (body mass index (BMI) 25-29) il 34% era obesa (BMI>30), il 4% diabetica , il 12.5% aveva elevati livelli di colesterolo tanto da richiedere terapia medica ed il 6.9% faceva uso di statine.

Inoltre il modo con cui sono stati riportati i risultati del WHI riguardo l’incremento del rischio di carcinoma della mammella, di malattie cardiovascolari, ictus e 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 10000 donne-anno). Non vi erano differenze significative tra i due gruppi per il carcinoma in situ della mammella.

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 evidenze sperimentali, epidemiologiche e degli studi osservazionali che suggeriscono che la TOS nelle donne in post-menopausa 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 10000 donne-anno).

In accordo con i dati già riportati da studi sperimentali, epidemiologici ed osservazionali, il gruppo trattato con TOS ha riportato un numero doppio di eventi tromboembolici rispetto al gruppo trattato con placebo (36 casi verso 16 per 10000 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 ed 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 post menopausa . I dati del WHI e le successive raccomandazioni non possono essere traslate ad altri tipi di TOS con altri estrogeni e progestinici , altri dosaggi..e altre vie di somministrazione

TOS è una definizione onnicomprensiva, ma non tutti i tipi di TOS sono uguali. In particolare , donne appartenenti a diversi gruppi d’età hanno diverse esigenze riguardo alla dose degli estrogeni.(le meno

giovani necessitano di dosaggi più bassi). Il calcolo del rapporto rischi/benefici della TOS non può essere definito in assoluto. I benefici (tabella 5), devono essere valutati in relazione ai possibili rischi (tabella 6) ed alla eventuale comparsa di effetti collaterali (tabella 7). La selezione delle donne, il timing di inizio, la durata e il tipo della terapia sono i fondamenti per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, personalizzando l'approccio preventivo-terapeutico.

Riduzione dei sintomi legati alla menopausa
Prevenzione osteoporosi e fratture correlate
Riduzione cancro colon-retto
Miglioramento quadro ipoproteico
Miglioramento metabolismo glucidico
Mantenimento funzioni endoteliali

Tabella 5. Benefici della TOS

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

Tabella 6. Rischi della TOS

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

Tabella 7. Possibili effetti collaterali della TOS

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 (Tabella 8). La valutazione deve basarsi sull'anamnesi personale e familiare, per indirizzare eventuali provvedimenti diagnostici e la scelta della possibile TOS.

Anamnesi personale e familiare
Valutazione clinica

Prescrizione di eventuali esami ematochimici e strumentali
Sollecitare la partecipazione agli screening oncologici

Tabella 8. Criteri di selezione della donna per la terapia ormonale sostitutiva

In questo senso è particolarmente importante la valutazione anamnestica ostetrico-ginecologica (Tabella 9).

Storia ostetrica: diabete, preeclampsia, aborti abituali
Caratteristiche ciclo mestruale
Sindrome premestruale
Dismenorrea
Patologie pregresse (PCOS, fibromatosi, endometriosi, meno metrorragie)
Rischio mammario

Tabella 9. Anamnesi ostetrico-ginecologica

La TOS non è una panacea adatta a tutte le donne, non deve essere consigliata in assenza di una chiara indicazione (Tabella 10). Le donne che presentano controindicazioni non devono essere trattate (Tabella 11).

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

Tabella 10. Indicazioni alla Terapia Ormonale Sostitutiva

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
Porphyria cutanea tarda
Rifiuto della donna informata

Tabella 11. Controindicazioni assolute alla terapia ormonale sostitutiva

Devono altresì essere valutate alcune condizioni cliniche definite controindicazioni relative, che impongono particolare attenzione nella scelta della terapia (Tabella 12).

Disordini convulsivi
Storia di malattie tromboemboliche: preferibile via trans dermica

Anamnesi di epatopatia: valutazione della funzionalità epatica; preferibile via trans dermica
Calcolosi della colecisti: preferibile via trans dermica
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

Tabella 12. Controindicazioni relative alla TOS

Timing d'inizio

La selezione delle pazienti (donne in età perimenopausale vs donne di età più avanzata) condiziona anche la profonda diversità del timing di inizio della terapia. In studi clinici randomizzati condotti in donne in menopausa trattate per i sintomatologia vasomotoria con le diverse formulazioni in commercio, non si è evidenziato alcun aumento del rischio cardiovascolare (Lobo RA, 2004). In accordo con studi sperimentali, epidemiologici ed osservazionali, l'unico reale rischio è l'aumento delle trombosi venose periferiche. Nello stesso studio WHI emerge una differenza nell'incidenza della malattia coronarica in relazione all'inizio della terapia. Infatti l'aumento di 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, anche 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 ed 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 di 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 (non una diminuzione, non un 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 et al, 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 (ad es statine) hanno un ruolo insostituibile. Gli effetti endotelioprotettivi 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 meta-analisi hanno esaminato la possibile associazione tra terapia ormonale e rischio di carcinoma della mammella. Considerando gli studi osservazionali l'80% degli studi non mostra alcun effetto della TOS sul rischio di cancro mammario; il 10% degli studi riporta un aumento, il 10% una riduzione del

rischio (Bush TL, 2001).

Il Million Women's Study (MWS), studio osservazionale, che ha coinvolto 1.084.110 di donne nel Regno Unito, per la sua natura e dimensione è stato oggetto di numerose attenzioni mediatiche, ma rimane uno studio osservazionale, basato sulla valutazione di un solo questionario, con numerosi difetti ed interpretazioni incaute (Beral V, 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 estroprogestinica rispetto a quelle trattate con soli estrogeni.

Gli effetti di diverse terapie combinate sul rischio di cancro alla mammella ampiamente valutati (Fournier A, et al, 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 e una 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/die) 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 ed anagrafica. TOS è una definizione onnicomprensiva , ma non tutti i tipi di TOS hanno le stesse caratteristiche .. Lo schema terapeutico va personalizzato in relazione a profilo clinico-anamnestico della paziente , caratteristiche del preparato ,dosaggio e via di somministrazione.. In genere, sono sufficienti, 3-4 anni di terapia, da concludersi con riduzione delle dosi a scalare. E' opportuno sempre impiegare la dose minima efficace.. Oggi abbiamo 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 R et al, 2002). Queste formulazioni sono efficaci, danno un buon controllo del sanguinamento e della stimolazione endometriale (Tabella 13). Nelle donne a rischio di trombosi venosa è opportuno utilizzare le preparazioni transdermiche che hanno un minore impatto sul sistema emocoagulativo (Scarabin et al, 2003).

La risposta terapeutica è estremamente variabile da soggetto a soggetto.

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

Tabella 13. Effetti della TOS a basso dosaggio nelle donne in postmenopausa

Condizioni cliniche che meritano una particolare valutazione prima di intraprendere una TOS

1) Endometriosi: in soggetti sottoposti ad isterectomia con ovaro-salpingectomia bilaterale con possibile interessamento anche di tessuti non appartenenti alla sfera ginecologica in giovani donne:

1. Non accordo se il tessuto endometrioso localizzato in sede ectopica risponde alla TOS come l'endometrio.
2. Terapia con estrogeni, dosaggio minimo utile alla risoluzione clinica della sintomatologia; non dati disponibili se la supplementazione con progesterone/progestinico riduce il rischio di recidive; preferibile l'utilizzo di uno schema combinato-continuo o del tibolone.
3. Ove ricomparsa della sintomatologia clinica correlabile all'endometriosi (dolore pelvico, dispareunia profonda, perdite ematiche rettali), rivalutare possibile malattia residua: non definito il valore diagnostico dell'ultrasonografia; laparoscopia se sospetto consistente di recidiva.

2) Fibromi uterini

1. 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.
2. È di fondamentale importanza la valutazione dell'anamnesi ginecologica (metrorragie, spotting) e della sede dei fibromi, prima di iniziare il trattamento; è consigliabile la scelta di uno schema combinato-continuo ed il follow-up tramite monitoraggio ecografico.
3. Riserva per i fibromi sottomucosi, per i quali può ricomparire, in corso di TOS, la sintomatologia menometrorragica presente nella vita fertile.

3) Carcinoma endometriale : in soggetti sottoposti ad isterectomia-ovariosalpingectomia bilaterale non sono disponibili dati su trials clinici randomizzati controllati.

4) Patologia benigna della mammella

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

5) Ipertrigliceridemia

1. Rare le forme isolate, generalmente associate ad ipercolesterolemia.

2. Gli estrogeni tendono a determinare un aumento dei livelli di trigliceridi; l'E2 transdermico è metabolicamente neutro o ne riduce i livelli.
3. I progestinici C21-derivati (MAP, diidrogesterone) ed 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.

6) Diabete

1. La somministrazione di E2 per os al dosaggio di 2 mg/die e la somministrazione di E2 transdermico alla dose di 50 mcg/die sembrano avere effetti benefici .
2. La somministrazione di NETA (1 mg/die) per os o transdermico (0.25 mg/die) in associazione a 17β-E2 per os o transdermico non modifica la sensibilità periferica all'insulina.
3. Il diidrogesterone, alla dose di 10 mg/die per os, non modifica gli effetti benefici del 17β-E2 somministrato per os .
4. E' consigliabile impiegare estradiolo per via transdermica, estrogeni per os a basse dosi (≤1 mg di 17β-E2) e di progesterone naturale o, in via subordinata, di progestinici non androgenici.
5. In presenza di ipertrigliceridemia, è preferibile l'E2 transdermico.

8) Ipertensione : la presenza di ipertensione non rappresenta una controindicazione alla TOS: essa, infatti, può avere un effetto positivo sui valori pressori, modificandola in senso favorevole. Si raccomanda il monitoraggio dei valori pressori durante i primi mesi di trattamento. Preferibile l'uso di estradiolo transdermico e progesterone naturale, o l'utilizzo di basse dosi di estradiolo orale associato a drospironone, progestinico con azione antimineralcorticoide

9) Emicrania e cefalea: gli schemi a basso dosaggio combinato-continuo sono meglio tollerati rispetto ad uno schema ciclico, così come la via di somministrazione transdermica che garantisce livelli ematici di estrogeni più costanti nel tempo.

10) Lupus eritematoso sistemico : 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 A e Piette JC 2008).

11) Calcolosi della colecisti: preferibile la via transdermica.

12) Anamnesi di epatopatia: 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

13) Intolleranza a progesterone e progestinici

1. La somministrazione di progesterone o progestinici in corso di TOS può indurre una tensione premestruale del tutto simile alla sindrome premestruale.
2. La presenza della sindrome nel corso della vita fertile non aumenta necessariamente la probabilità di una sintomatologia simile in corso di TOS.
3. Vi sono pochi dati sul tipo e dosaggio del progestinico capaci di innescare la sindrome.
4. In questi casi può essere indicato l'inserimento di spirale medicata con levonorgestrel (Mirena).
- 5.

LA TERAPIA NELLA MENOPAUSA PRECOCE Introduzione

Un salutare stile di vita con corretta alimentazione, limitato uso di sale, assunzione giornaliera di alcool non superiore ai 20g, no fumo e regolare attività fisica è condizione fondamentale di salute.

La scelta della terapia ormonale sostitutiva non può prescindere da: etiologia della POI (da patologia neoplastica ormono o non ormonodipendente, su base genetica, immunologica, ecc.) 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 ed 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 una prevenzione della patologia cardiovascolare, miglioramento funzione cognitiva e benessere personale, miglioramento della funzione sessuale, preparazione dell'endometrio a programmi di fecondazione assistita, se richiesto.

La terapia è raccomandata almeno fino all'età della fisiologica menopausa (de Villiers et Al 2013, Donati Sarti et Al 2013, Panay et al 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 trial 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 maggio 2011).

La contraccezione ormonale combinata (COC) come terapia è 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 ecc. 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 per l'impegno dei COC nelle POI conseguenti al trattamento di neoplasie non ginecologiche (valutare anemia e rischio TEV); specifici protocolli per POI post neoplasie ginecologiche (mammella, endometrio, ovaio).

Supplementazione con Androgeni. Dai dati italiani (Donati Sarti et Al 2010) riferiti a 2428 donne in menopausa naturale e chirurgica l'estrogeno terapia sostitutiva (per os o transdermica) si associa ad 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 di insufficienza androgenica (desiderio sessuale ipoattivo o assente) particolarmente rilevanti in giovani donne con POI chirurgica.

Attualmente non sono disponibili in Italia preparati con Testosterone con dosaggio adeguato al sesso femminile. I dati disponibili da 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 et Al 2014). Dati sporadici sono presenti su qualità di vita, autostima e tono dell' umore; un lavoro recente (Guerrieri et Al 2014) non trova risposta significativa al trattamento con E2 (100 mg in patch) supplementato con MAP (10mg X12 giorni) in associazione a Testosterone (150mg) 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 ed in progressiva riduzione con l'età. La somministrazione di 25 mg/die sembra avere effetti positivi su funzioni cognitive e memoria, non su 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 (< 20ng /l) sono associati a diminuzione del flusso ematico vaginale, diminuzione della secrezione ghiandolare, diminuzione dello spessore della mucosa , diminuzione dei lattobacilli e aumento del PH, con la conseguente tendenza a sviluppare vaginiti ricorrenti, suscettibilità ai traumi, dispareunia e bruciore.

L'atrofia vaginale puo' interferire pesantemente 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 severa 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, un grande studio prospettico, con 5 anni di follow-up " The Quality of Life sub-study of ATAC (Adjuvant 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 alle pazienti trattate con tamoxifene in cui, per altro, sono state messe in evidenza significative ripercussioni sulla libido (Fallowfield et Al 2004 ,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 die per 3 settimane, quindi 2 volte / settimana come mantenimento); Gel (50 mcg dose unitaria iniziale per 2 settimane, quindi 2 volte /settimana); Ovuli (dose unitaria 1 mg, dose unitaria iniziale 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), in 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 µg 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 10µg (a sostituzione delle precedenti); i dati disponibili evidenziano l'efficacia clinica e la sicurezza (Simon et Al 2008) di questo dosaggio ultra basso (Livello di evidenza 1).

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 25µg) assicurano un miglioramento dei sintomi soggettivi ed una buona sicurezza endometriale (Weisberg et Al 2005).

Uno studio condotto da Biglia et al 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 µg, due volte la settimana); non sono riportati sostanziali incrementi nei livelli plasmatici di estrogeni in ambedue i trattamenti.

La somministrazione intravaginale di **Promestriene** non influenza i livelli di estrogeni circolanti, nè quelli delle gonadotropine ipofisarie; il Promestriene infatti è il dieteo 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 (The North American Menopause Society), nell'ultimo Position Statement relativo al trattamento ormonale vaginale sottolinea l'importanza del counselling adeguato con il proprio oncologo per le pazienti con pregressa neoplasia estrogeno sensibile nella scelta della terapia locale. Comunque ulteriori acquisizioni sono ad oggi indispensabili per assicurare un miglioramento della qualità di vita a queste pazienti che vanno incontro a pesanti ripercussioni sulla sfera sessuale.

La necessità di **associare un progestinico** ai trattamenti con estrogeni per via vaginale è stata valutata in vari studi clinici ed in una revisione della letteratura da parte della Cochrane (2010) in relazione alla possibilità che anche i trattamenti locali possano indurre iperstimolazione endometriale ed iperplasia. I pochi studi disponibili sono relativi all'uso della crema vaginale con estrogeni coniugati, non disponibile in Italia. Anche una recente revisione della letteratura (Lindahl S.H, 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 A et al, 2007), e della NAMS (North American Menopause Society, 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 polycarbophil) 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 di soia e trifoglio rosso). Gli effetti di questi preparati, seppur minimi, sono di tipo estrogenico. Otto settimane di terapia orale con 40 mg di isoflavoni del trifoglio rosso riducono le cellule parabasali ed aumentano le cellule superficiali, senza esercitare un effetto significativo sullo spessore endometriale (Woods R et al, 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 di soia), non esistono dati di sicurezza, nel trattamento di queste pazienti. Spesso in tali preparati, gli isoflavoni della soia, sono associati ad acido ialuronico e ad altri principi fitoterapici.

Trattamento Laser

Trattamento Laser

Il trattamento dell'atrofia vaginale può avvalersi dell'utilizzo del laser, già ampiamente utilizzato in vari settori della medicina e della chirurgia, ed 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 sono relativi all'impiego del Laser frazionato a CO2 e dimostrano che tale trattamento favorisce lo sviluppo di nuove papille di tessuto connettivo con relativa vascolarizzazione, riattivazione dei fibroblasti e produzione di nuovo collagene (Salvatore S et al 2015 , Zerbini et al 2015;). I dati clinici evidenziano, in tali pazienti trattate, un miglioramento dei sintomi correlati all'atrofia vaginale, ai disturbi relativi alla sfera sessuale ed alla qualità di vita (Salvatore S et al 2014, Perino et al 2015;). Il trattamento laser viene effettuato con un manipolo introdotto in vagina che emette una luce laser ad intensità e potenza controllate, dura pochi minuti, ed è molto ben accettato dalle donne 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 ancor più in quelle pazienti in cui non è indicato un trattamento estrogenico locale.

SINTESI PRINCIPI GENERALI PER UNA CORRETTA TOS

Le presenti raccomandazioni sono state redatte tenendo presente il documento congiunto SIGITE-SIM, e le recenti pubblicazioni da parte 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 nell'ambito 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.

- Il rapporto rischi/benefici è sicuramente più favorevole nelle donne sintomatiche che iniziano una terapia ormonale al di sotto 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 ed aggiornata.
- Le donne che assumono terapia ormonale devono sottoporsi ad 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 ad 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 per poi modificarle 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 ad un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale.
- Le donne sottoposte ad 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 ad oggi non abbiamo 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 di 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 che 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 estrogeno-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 colonretto, 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 emerge che la terapia ormonale è associata ad 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, nè 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 risulta sicuramente basso.
- Il rischio per le donne che utilizzano prodotti combinati estrogeno-progestinici risulta 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 ad 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, correla con il 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 di iperplasia e carcinoma dell'endometrio.
- La terapia ormonale combinata continua ed il tibolone riducono il rischio di tumore dell'endometrio.
- Le terapie sequenziali portano ad 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 dei 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) ed il BMI ed 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 con l'età. L'incremento del rischio per ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di 1 caso in più/ 1000 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 una 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 TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS) ®

Estrogeni :

17 beta-estradiolo

VIA TRANSDERMICA (dose/24h)

a. *Bisettimanale:*

▪ *17β-Estradiolo (mcg)*

1. Armonil 25, 50
2. Dermestril 25,50
3. Epiestrol 25, 50
4. Estraderm MX 25, 50

b. Settimanale:

▪ 17 β -Estradiolo (mcg)

1. Armonil septem 25-50
2. Climara 50
3. Dermestril septem 25-50

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)
- Colpotrophine ,crema(*Promestriene* 3-6 mg)
- ovuli (*Promestriene* 10 mg)
- Estring, anello vaginale(17- β E2 0.75 mg)
- Vagifem ,sistemi vaginali (17- β E2 0.10 mg)

VIA ORALE

Estradiolo valerato: Progynova (cpr 2 mg)

Progesterone

VIA ORALE/VAGINALE

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

VIA VAGINALE

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

Progestinici

VIA ORALE

- MAP (Farlutal 10/20 mg-Provera G 5/10 mg)
- Noretisterone acetato (Primolut Nor 10 mg)
- Diidrogesterone (Dufaston 10 mg)
- Ciproterone acetato (Androcur 50 mg)
- Nomegestrolo acetato (Lutenyl 5 mg)

Preparati combinati

VIA TRASDERMICA

- 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

a. 17 β estradiolo + progestinico:

- Activelle cps (Estradiolo 2 mg + NETA 1 mg)
- Angeliq cps (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)

b. 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)

c. Estrogeni coniugati equini + progestinico:

Premia (estrogeni coniugati 0.30 mg + MPA 1.5 mg in combinata continua)

Altri preparati

Tibolone

- Livial cp 2.5 mg

Dispositivi intrauterini medicati

- Mirena LNG 20 mcg/die

Bibliografia

- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:911.
- Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365:154
- Beral V 2003 Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362:419-27
- Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. Gynecol Endocrinol 2010;26(6):404-12.
- Biller SN, Butler LM, Harris JM 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, de Ziegler D, Flamigni C et Al. Targeted drug delivery in gynaecology : the first uterine pass effect. Human Reprod. 1997, 12,1073-9
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH et Al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors LIBERATE trial bone substudy Breast Cancer Res.2012,14(1):R 13
- Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. Obstet Gynecol. 2001;98:498-508
- Campagnoli C, Pasanisi P, Catellano I, et Al Postmenopausal breast cancer, androgens and aromatase inhibitors. Breast Cancer Res Treat 2013

- Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal Progesterone : evidence for a new functional ‘portal system’ flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update* 1999;5(4),365-372
- Cummings S.R., Ettinger B., Delmas PD et Al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008, 14, 359(7) :679-708
- Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, 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, Bliss JM, Porter LS, 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; 24:910-7
- Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002 ; 288: 366-68
- Fournier A, et al., *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103 – 11 ; de Lignieres B., F. de Vathaire, S. Fournier, R. Urbinelli, F. Allaert, M. G. Le and F. Kuttenn Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5:332
- Lindhal S H Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy , *International Journal of Women’s Health* 2014:6 307–312
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):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* 164, MAR 8, 2004
- Miles R:A, Paulson Rj, Lobo R.A et Al Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of Progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil. Steril.* 1994 ,62(3)485-490
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242–55
- Perino Antonio, Alberto Calligaro, Francesco Forlani et al. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using hermo-ablative fractional CO2laser; *Maturitas* 80 (2015) 296–301
- Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181–94

- Position Statement of The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy. 2013 vol.20 ,no 9, 888-902 Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *Journal of General Internal Medicine* 2004; 19: 791-804
- Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*, 2014
- Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015
- Salvatore S, Nappi RE, Parma M et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2014
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. (ESTHER). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362,(9382):428-32
- Simon J, Nachtigal L, Gut R, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. 2008, 122 (5): 1053-60
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, 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* 289:2651-2662, 2003
- Speroff L- The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. *Maturitas* 2009, 63(1):1:3
- Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review) *The Cochrane Library* 2010, Issue 11
- Suvanto-Lukkonen E., Kauppila A. The Levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy: five years experience. *Fertil Steril*. 1999, 72:161-3
- 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; 291:1701-1712
- Zerbinati N, Serati M, Origoni M et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Med Sci* 2015.
- Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet; *Climacteric* 2005, 8 (1), 83-92
- Woods R, Colville N, Blazquez J, Cooper A, Whitehead M. 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 estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

TERAPIA ANTIOSTEOPOROTICA

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad 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) o la 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 possono essere utili per ottimizzare il picco di massa ossea anche. L'utilizzo di farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi non è quasi mai giustificato.

Attività fisica

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

Soglia d'intervento

La stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico devono basarsi sia sul valore di peggioramento sintomi fattori di miglioramento sintomi quantificazione di questo rischio fornisce un dato "istantaneo" che deve essere ri-stimato in termini di "life-time risk" o, più convenientemente, in "10 year fracture risk" (10YFR). Questo calcolo è reso complesso dalla necessità di tener conto della 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 della OMS (WHO Technical Report 2008) sono state riportate numerose tabelle in cui veniva correlato il rischio di frattura (per siti multipli o per il femore) a 10 anni verso età, BMI (peso Kg/ altezza m²), T score al collo femorale, ed altri fattori di rischio clinici più comuni. Elaborando questi dati è stato sviluppato un algoritmo predittivo di libero utilizzo denominato FRAX®. L'algoritmo non viene rivelato ed anzi è 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”. Ad 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)/die, in algoritmi di stima del rischio applicati alla popolazione italiana questi pazienti non dovrebbero essere inclusi. Va anche ricordato come in questi casi il rischio sia sufficientemente elevato da poter prescindere da altri fattori di rischio, inclusa la BMD.

Per ovviare a questi ed altri limiti, le tabelle del WHO Technical Report sono state ri-analizzate al fine di identificare un algoritmo basato sulle stesse variabili continue del FRAX: età, Tscore del femore e BMI.

Queste variabili sono state inserite in modelli di analisi multivariata. Gli algoritmi così ottenuti sono riportati nella Tabella 1.

STIMA DEL RISCHIO INCLUDENDO L’INDAGINE DXA

In Rischio di frattura di femore a 10 anni = 0.121 età -0.000455età²-1.512Tscore -0.162 Tscore²-0.0045 Tscore³-7.538

In Rischio di fratture cliniche a 10 anni =(-0.001 età³/1000) +0.050età-0.246 Tscore+0.032Tscore² +0.003 Tscore³+0.012 BMI -1.75

STIMA DEL RISCHIO SENZA INDAGINE DXA

In Rischio frattura di femore a 10 anni = 0.218 età -0.008 età³/1000 -0.082 bmi -9.227

In Rischio fratture cliniche a 10 anni = -0.003 età³/1000 +0.099 età -0.026 BMI -2,925

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 avuto 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 ed una età <90 anni

Tabella 1. Algoritmi, stima del rischio di fratture

In una seconda fase, un gruppo di esperti ha identificato dei 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.

Nelle tabelle sono elencati i fattoriali di rischio utilizzati da FRAX e nel nuovo algoritmo (Tabelle 2 e 3).

FATTORIALI DI RISCHIO DeFRA		
Fattori di rischio	Fratture di femore	Fratture cliniche
Storia familiare frattura femore	1.6	1.2
Fuma < 10 sigarette	1.3	1.0
Fuma > 10 sigarette	1.9	1.5
Cortisonici (> 5 mg Prednisone)	4.5	4.0
Alcool > 3 unità/die	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 < 5mg >2 mg Prednisone Eq	2	1.7
Immunosoppressori o ipertiroidismo iatrogeno	1.3	1.3

Tabella 2. “Derived Fracture Risk Assessment” o DeFRA.

	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
Alcool	1.50	1.25	1.4	1.2

Tabella 3. Fattoriali FRAX con BMD e senza BMD

DeFRA deve essere considerato uno strumento in continuo divenire.

Finalità del trattamento dell’osteoporosi e individuazione dei soggetti da trattare farmacologicamente

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

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

E’ estremamente interessante sottolineare come sia stata evidenziata una 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 GC, 2009; Crandall et al 2014). Inoltre lo studio WHI dimostra che nelle donne sintomatiche con vampate di calore il rischio di frattura di femore aumentata di quasi l’80% (HR 1.78, CI 1.20–2.64; $p = 0.01$) rispetto alle donne asintomatiche. La severità della sintomatologia mostra un rapporto inverso con la BMD ($p = 0.004$ per il collo femorale, $p = 0.045$ per la colonna) (Crandall et al 2014). La sintomatologia vasomotoria, il decremento della BMD e l’aumento del rischio di frattura hanno

come minimo comun denominatore la carenza estrogenica. E' quindi necessario sottolineare che le donne in postmenopausa la TOS potrebbe essere utilmente prescritta nelle donne con sintomi vasomotori non solo per la terapia dei sintomi e 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 risulta insufficiente, specie in età senile. Queste carenze alimentari contribuiscono 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 ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio (con un introito giornaliero complessivo di 1200 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 somministrato in associazione con 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 severità e frequenza della carenze nell'ambito della popolazione trattata. Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un ipotetico incremento del rischio cardio-vascolare. Si raccomanda pertanto 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. Il fabbisogno giornaliero di calcio nella donna in postmenopausa è il seguente: donne in trattamento sostitutivo 1000 mg/die, donne non in trattamento sostitutivo 1500 mg/die.

FABBISOGNO DI CALCIO	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Postmenopausa in trattamento estrogenico	1000
Postmenopausa senza trattamento estrogenico	1500

Tabella 4. Fabbisogno di calcio

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 severe sindromi da malassorbimento. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente indicazione solo in presenza di severa insufficienza epatica o renale.

Le dosi di vitamina D da utilizzare dipendono se dobbiamo trattare una condizione carenziale o prevenirla. Per prevenzione dell'insufficienza si intende la dose di vitamina D da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenirne la recidiva. Nella tabella sono elencati dei criteri orientativi. Infatti, in presenza di precarie condizioni nutrizionali, sindromi da malassorbimento intestinale o di somministrazione di alcuni farmaci (ad 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 – 2000 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.

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

Tabella 5. Fabbisogno di Vitamina D

SERMs

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico ed antagonistici a livello di mammella ed apparato genito-urinario.

I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed 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.

Il raloxifene alla dose di 60 mg/die 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 cardio-vascolare.

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/die in donne normali o osteopeniche. In donne con osteoporosi, il rischio di fratture vertebrali è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa in misura 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 permesso di dimostrare una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a tre che 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 il 0.5 – 5% dal tratto gastro-intestinale.

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

L'etidronato ed il 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/die per os. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana i.m..

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.

L' **alendronato e il risedronato** sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%. Entrambi hanno una 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.

L' **ibandronato** è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'ibandronato è stato tuttavia successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg I.V./ 3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzato negli studi registrativi. Questo dosaggio si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali quando raffrontato a 2.5 mg/die/os.

Lo **zoledronato** (5 mg/i.v./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.

Il **Neridronato** è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'Osteogenesi Imperfetta. Appare legittimo assimilare all'Osteogenesi Imperfetta ogni forma di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile senza dover far ricorso a costosissimi e poco accessibili valutazioni genetiche.

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

- Osteonecrosi delle ossa del cavo orale (Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)): la terapia con bisfosfonati per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemia maligne, ecc) a dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si associa ad un aumentato rischio (sino al 1%) di sviluppo di una sindrome definita osteonecrosi delle ossa del cavo orale (Osteonecrosis of the jaw: ONJ). In realtà è stato successivamente osservato trattarsi di una osteomielite quasi sempre legata ad una 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 ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo.

- 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 i.v. (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate) si può associare ad 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 severi 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.

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 sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.

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 reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sotto-cute comporta l'abbattimento quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi della attività neoformativa. 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: a) l'effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco; b) l'effetto che è molto più selettivo per cui non sono attesi effetti su altri organi od apparati; c) l'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 sotto-cute 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%) ed in generale per siti non-vertebrali.

Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti. Negli studi di estensione post-registrativa 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 trials clinici della durata di 5 anni, con analisi principale a 3 anni, che hanno coinvolto più di 7000 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 ad un lieve aumento del rischio trombo-embolico, 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 una nota informativa concordata fra Agenzia Europea dei medicinali (EMA) l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha messo in evidenza che: dati disponibili 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

severa 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, ne' 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 biochimici di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**Raccomandazione di grado 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 (**Livello 2; Raccomandazione grado A**).
- In Italia la supplementazione con vitamina D (vitamina D2 o D3) si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani (**Livello 1 A; Raccomandazione grado 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 (**Livello 1**).
- 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 grado A**).
- *L'etidronato ed il clodronato* nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (**livello 1**).

- Tabelle sinottiche: Osteoporosi postmenopausale, intervento farmacologico (livelli di evidenza)

Bisfosfonati

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx-Vert	Fx-non vert	Fx-Femorali
Alendronato	1	1	1	1
Clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	
Etidronato	1	1		
Ibandronato	1	1	1	
Risedronato	1	1	1	1
Zoledronato	1	1	1	1

Altre terapie

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx-vert	Fx-non vert	Fx-Femorali
Teriparatide	1	1	1	
PTH 1-84	1	1		
Ranelato di stronzio	1§	1	1	1*
Terapia ormonale sostitutiva [°]	1	1	1	1
Raloxifene	1	1		
Bazedoxifene	1	1		
Denosumab	1	1	1	1

§= influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio

* = Evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo)

°= Per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi

(Linee Guida S.I.O.M.M.M.S.2012)

I Bisfosfonati e l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

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

La lesione conclamata è tipicamente una 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 nella malattie paradontali 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 che si associano all'ONJ possono

essere vari, con parestesie e disestesia al labbro inferiore, alla mandibola, alla lingua, alla guancia ed 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 di 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 postestrattivi. Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area con margini mal definiti di osteorarefazione disomogenea, talvolta con aree radioopache corrispondenti a sequestri ossei. La TAC e la RMN 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 una 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 ad 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 ad innescare i processi riparativi in corso di patologia parodontica o estrazioni ed 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 alcool /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 una 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 JT 2008).

Se è necessario un intervento chirurgico nel cavo orale anche di minima entità è consigliata una adeguata preparazione iniziale (igiene professionale, istruzione di igiene, ultrasuoni ect.) ed un'adeguata profilassi antibiotica (es.: 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.

Bibliografia:

- Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI) RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA ASSOCIATA A TERAPIA CON BISFOSFONATI IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI: DOCUMENTO DI CONSENSO (2012)
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS; Linee Guida S.I.O.M.M.M.S. 2012
- NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON 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

MEDICINE COMPLEMENTARI

L'uso delle medicine complementari nella menopausa fisiologica e iatrogena

Dati epidemiologici

Le percentuali d'uso delle medicine complementari in Italia variano dal 16 al 23% della popolazione. 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 sono donne. Il lavoro di Frass et al. (2012) riporta, ad esempio, che il 32,2% del campione esaminato in 10 paesi, europei e non, si cura con le terapie complementari, in maggioranza 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 utilizzano le MC, il 15,8% della popolazione, a fronte di 3,162 milioni di uomini (11,2%).

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

Dopo la pubblicazione di studi che mostravano gli effetti avversi della terapia ormonale sostitutiva (TOS), in seguito molto ridimensionati, il ricorso a questi farmaci si è ridotto (Hersh et al. 2004). Inoltre la TOS è controindicata in alcuni soggetti, ad esempio le donne affette da tumore mammario con severi sintomi vasomotori e di altro tipo, correlati anche alle terapie antitumorali (Boekhout et al. 2006).

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

Una revisione (Posadzki et al. 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 in modo regolare e il 50,5% le ha utilizzate specificamente per i disturbi menopausali (soprattutto fitoterapia, integratori, tecniche di rilassamento e yoga), 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 et al. (2013) ha esaminato le esperienze 2.549 ginecologi tedeschi sull'uso delle CAM in menopausa: la terapia complementare più nota era la fitoterapia, su cui aveva avuto esperienze oltre il 98% dei *responders*. 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 in modifiche 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 et al. (2010) su 1.106 donne in menopausa della provincia di Bologna riporta che il 33,5% 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 et al. (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 o asintomatiche, che assumevano trattamenti specifici e hanno compilato un questionario. L'uso delle CAM è più alto a Sydney (53.8%) che Bologna (33.5%). Nonostante la percentuale di donne che si rivolgono a terapisti CAM fosse simile (20.3% Sydney, 23.5% Bologna, $P=0.059$), più donne australiane utilizzavano prodotti complementari (48.7% Sydney, 23.6% Bologna, $P<0.001$). Le determinanti principali per il ricorso alle CAM sono state l'uso anche per altre disturbi e la gravità dei sintomi vasomotori. Le donne australiane e italiane, pur usando tecniche e prodotti diversi, hanno riferito entrambe 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, cimici fuga, la soia ecc.), 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 et al. 2003).

La disponibilità delle MC (agopuntura, fitoterapia e omeopatia) nel Servizio Sanitario Regionale ne facilita la diffusione fra le donne toscane, che si curano, ad esempio, con l'agopuntura negli ambulatori delle Aziende Sanitarie di Firenze, Grosseto (Pitigliano), Pistoia, Prato e della AUO 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.

Bibliografia

- Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 2006;11(6):641-54
- Cardini F, Lesi G, Lombardo F, van der Sluijs C and MSCG. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Women's Health* 2010, 10:7
- Daley A, MacArthur C, McManus R, Stokes-Lampard H, Wilson S, Roalfe A, et al. Factors associated with the use of complementary medicine and non-pharmacological interventions in symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2006;9(5):336-46
- Frass M, Strassl RP, Friehs H, Müllner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner Journal* 2012, 12:45-56
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291(1):47-53
- Hill-Sakurai LE, Muller J, Thom DH. Complementary and Alternative Medicine for Menopause: A Qualitative Analysis of Women's Decision Making. Report No.: 08848734. Springer Science & Business Media B.V; 2008

- Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003;10(5):465–76
- Keenan NL, Mark S, Fugh-Berman A, Browne D, Kaczmarczyk J, Hunter C. Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. *Menopause* 2003;10:507–15
- Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas*. 2013 May;75(1):34-43
- Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. *JMCP* 2008;14(3 Suppl):14–9
- Van der Sluijs C, Lombardo FL, Lesi G, Bensoussan A, Cardini F. Social and Cultural Factors Affecting Complementary and Alternative Medicine (CAM) Use during Menopause in Sydney and Bologna. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2013
- Von Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO, Buhling KJ. The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: results of a survey among German gynecologists. *Complement Ther Med*. 2013 Oct;21(5):492-5

Sitografia

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

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 ma dal secolo scorso utilizzata anche in molti paesi occidentali. E' caratterizzata da una visione olistica cioè globale dell'organismo che si considera formato da energia in equilibrio con la forma (equilibrio yin/yang), e dall'unità mente/corpo strettamente correlata all'ambiente che lo circonda. Questa medicina, la cui conoscenza ed efficacia si è trasmessa 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 terapeutico 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 ecc. 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 ribadisce spesso la bassa incidenza degli effetti collaterali dell'agopuntura. Una review dei lavori pubblicati negli ultimi 20 anni (Ernst e coll. 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 e coll. (2001-2004) su 574 professionisti (n. 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 erano stati ulteriormente ridotti con l'uso di aghi monouso e di migliori tecniche di asepsi (Witt e coll. 2009). Diversa è la situazione in Oriente, probabilmente a causa delle diverse tecniche terapeutiche e dell'utilizzo scorretto delle stesse: Zhang e coll. (2010) hanno riportato 479 casi di effetti avversi (in 115 articoli in lingua cinese), 14 dei quali esitati in decesso (lesioni cardiovascolari, emorragie subaracnoidee, pneumotorace, emorragia cerebrale). He e coll. (2012) in 167 articoli cinesi (anni 1956-2010) hanno riscontrato 35 decessi, 468 sincopi, 307 pneumotorace e 64 emorragie subaracnoidee. Xu e coll. (2013) in 117 ricerche (308 casi) in vari Paesi, hanno riportato 239 casi di infezione (162 in Corea, 33 in Canada, 8 in Australia, 7 a Hong Kong, 6 negli U.S.A., 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 senza rischi e che può essere considerata sicura se praticata da medici esperti che utilizzano linee guida. In conclusione 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 alcuni 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 sembra siano 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 secondo 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 e 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 neutrofilici, 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 ha un certo effetto regolatore sull'immunità sia umorale che cellulare
- effetto neuroendocrino che attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-corticosteroidi surrenalici, 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 si determina tramite 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 e endorfine)
- effetto sul sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico)

Studi con la tomografia ad 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 (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 evidenze cliniche sull'efficacia della dieta cinese sui disturbi

vasomotori nella menopausa (Zhang 2009) e del qigong sulla qualità della vita e riduzione dei sintomi in pazienti oncologici (Chan e coll. 2012).

L'efficacia dell'agopuntura nel trattamento dei disturbi della menopausa

La letteratura più recente riporta studi sempre più numerosi relativi all'efficacia dell'agopuntura sulle caldane e, anche se in minor frequenza, nei disturbi del sonno e nella riduzione del peso: per questo è largamente usata in Europa e negli USA e la WHO afferma che è efficace nel trattamento di caldane, insonnia, ansia ed altri sintomi menopausali. I trials clinici spesso presentano problemi metodologici e di qualità se confrontati con il golden standard della medicina basata sull'evidenza (trial 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 scelta del tipo di placebo da utilizzare poiché procedure scelte come "inattive" in molti studi, di fatto non sono inerti (Vickers 2002, Lund e coll. 2006 2009, Avis e coll. 2008, Linde 2010). Alcuni studi sulla menopausa fisiologica, ed in particolare i più recenti, portano alla conclusione che vi è un effetto positivo e benefico dell'agopuntura sulle caldane (Huang e coll. 2006, Nir 2007 Borud e coll. 2009, Alraek T. e coll. nel 2009, Sunay 2011) anche rispetto al trattamento con la terapia ormonale (Shen e coll 2005, Wyon e coll. nel 2004, Zaborowska e coll. 2007). Si evidenzia poi l'efficacia del trattamento di MTC rispetto al gruppo di controllo, negli sbalzi d'umore (Cohen e coll 2003), nell'aumento di peso (Wozniak e coll 2003, Ren e coll. 2012, Wang e coll. 2012) e nell'insonnia (Alraek e coll 2009, Hachul e coll. 2013). Altri RCTs dimostrano un miglioramento dei disturbi vasomotori dopo trattamento sia con vera che con falsa agopuntura (Venzke e coll. 2010, Kim 2011 effetti positivi sulla gravità ma non sulla frequenza), a volte in confronto con non trattamento (Painovich e coll. 2012), o con moxibustione (Park 2009). Cho e Wang nel 2009 hanno effettuato una review sistematica che ha preso in esame 11 studi con 764 donne in menopausa fisiologica o chirurgica che presentavano sintomi vasomotori, escludendo donne con tumore della mammella. Uno studio confrontava agopuntura con agopuntura placebo (Nir 2007), 5 studi agopuntura versus sham agopuntura (Avis 2008, Vincent 2007, Wyon 1995,2004, Kim 2010), 3 verso ormonoterapia, 2 versus oryzanol ed 1 versus wait list control (Avis 2008). Le conclusioni furono che 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; 95% CI 0.05-0.91). Da notare comunque che gli studi sono numericamente piccoli e metodologicamente di bassa qualità quindi è necessario sviluppare la ricerca in questo ambito. Il Centro di MTC Fior di Prugna della ASL 10 di Firenze ha recentemente condotto un RCT (Baccetti e coll. 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 ed il gruppo di controllo trattato con consigli alimentari ed 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 le caldane 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 riportiamo le sole review e meta-analisi. 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 et al. (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). La stessa review riporta 2 RCT: 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 conclusero che la frequenza delle caldane era stata ridotta ma che l'agopuntura non era più efficace dell'agopuntura sham.

Una review sistematica (Lee et al. 2009) su pazienti con cancro al seno includeva 6 RCT, 3 dei quali paragonavano gli effetti dell'agopuntura manuale con l'agopuntura sham (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 la 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 meta-analisi 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: (I) elettro-agopuntura (EA) versus ormonoterapia (l'ormonoterapia era più efficace dell'EA); (II) agopuntura versus venlafaxina e (III) agopuntura versus rilassamento; in questi ultimi due studi non vi era differenza significative fra i gruppi di trattamento. Gli autori concludono che non esiste sufficiente evidenza per consigliare l'agopuntura come trattamento efficace per le caldane nelle pazienti con cancro alla mammella.

Gli stessi autori (Lee et al. 2009) realizzarono un'altra review che prese in considerazione 6 RCT sulla menopausa, 4 dei quali includevano menopausa chirurgica. Venivano paragonati agopuntura versus agopuntura sham (penetrazione/ penetrazione minimale/ superficiale/ punti di non agopuntura o punti non precisi). 5 RCT non riscontrarono effetti specifici riguardo la frequenza e l'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 che purtroppo il numero di soggetti trattati era piccolo 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 (SIO - Deng et al. USA 2009), l'agopuntura 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 può essere considerato il trattamento con l'agopuntura. Il grado di raccomandazione è 1B (forte raccomandazione, evidenza di moderata qualità).

Le recenti Linee guida della SIO (Greenlee et al. 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 grading C. Questo grading implica una raccomandazione selettiva del trattamento a 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 review della Cochrane (Rada et al. 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 et al. 2007, 62 donne con cancro della mammella divise in 2 gruppi, agopuntura vera verso sham agopuntura) il quale conclude che l'agopuntura determina una riduzione della frequenza nel numero delle caldane ma che la riduzione non è statisticamente significativa rispetto alla sham agopuntura.

Più recentemente un'altra review Cochrane (Dodin et al. 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 1155 donne in perimenopausa/postmenopausa; 8 studi hanno confrontato l'agopuntura versus l'agopuntura sham. Non è stata trovata nessuna differenza significativa nella frequenza delle caldane (414 donne, bassa qualità d'evidenza) ma le caldane erano significativamente meno acute nel gruppo di agopuntura, se pur con una piccola dimensione dell'effetto (297 donne, evidenza di qualità molto bassa). Gli autori osservarono che vi era una sostanziale eterogeneità per entrambi questi risultati. In una 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 versus l'ormonoterapia (HT): l'agopuntura era connessa a caldane significativamente più frequenti (114 donne, bassa qualità di evidenza) e non vi era differenza significativa tra i gruppi per l'intensità delle caldane (2 RCT, 84 donne, evidenza di bassa qualità). Un RCT paragonava l'elettroagopuntura versus il rilassamento: non vi era differenza significativa tra i gruppi per la frequenza delle caldane (38 donne, evidenza 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, evidenza 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 sui 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

La letteratura riporta poi anche numerosi studi sull'efficacia della agopuntura sulla qualità della vita. A titolo esemplificativo riportiamo quelli più importanti in oncologia. Hervik J e Mjåland O (2010) hanno analizzato, in pazienti con tumore al seno trattati con antagonisti degli estrogeni, 2 anni dopo il trattamento di agopuntura per le caldane (n. 41 con agopuntura vera versus n. 41 donne con agopuntura sham), la QoL indagata con domande aperte sulla diagnosi e sui trattamenti ricevuti. Più del 50% delle donne hanno avuto due o più effetti collaterali, dovuti ai farmaci anti-estrogeni, che hanno influito negativamente sulla loro 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 del desiderio sessuale. Le donne trattate con agopuntura sham hanno riportato il persistere delle caldane, mentre quelle trattate con agopuntura vera affermavano che le caldane erano un problema minore e generalmente avevano un atteggiamento verso la vita più positivo. Analogamente, Frisk J e coll. (2012) hanno valutato con un RCT gli effetti dell'elettro-agopuntura (EA) e della terapia ormonale (HT) sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e sul sonno nelle donne operate di cancro al seno con sintomi vasomotori (EA n.27) per 12 settimane; gruppo HT n=18 per 24 mesi). 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 e 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 caldane. I dati mostrano che dopo 12 settimane nel gruppo EA (n=19), il WHQ era migliorato da 0.32, all'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 (n=18), il WHQ era migliorato da 0.29, all'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 EM

e coll. (2010) hanno trovato un miglioramento sulla QoL usando l'agopuntura per ridurre i sintomi vasomotori e produrre minor effetti collaterali rispetto alla venlafaxina.

Conclusioni

In relazione alla letteratura esistente è possibile affermare che l'agopuntura è efficace nel sintomo caldo sia fisiologica che 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 grado di raccomandazione è 1B). Lee (2009), conclude che l'evidenza dell'agopuntura non è convincente perché non ci sono differenze significative tra l'agopuntura manuale/elettro-agopuntura e sham agopuntura. La review della Cochrane 2013, con l'obiettivo di approfondire la valutazione di efficacia dell'agopuntura, considera separatamente gli studi in base al gruppo di controllo utilizzato (versus sham agopuntura, ormonoterapia, rilassamento, lista d'attesa e nessun intervento). Gli autori concludono che vi è insufficiente evidenza nella valutazione 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 problema più grosso nella messa a punto 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 gruppo di controllo 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 qualora sussistano rischi oncologici o pregresse patologie oncologiche. È anche consigliabile l'uso dell'agopuntura qualora la donna rifiuta l'HT o è già stata trattata con HT e continua a soffrire di caldane, problemi psicologici, insonnia e altri sintomi studiati. Sulla base di questi criteri e tenendo conto degli studi più recenti il grado di raccomandazione è 1A (forte raccomandazione, evidenza di alta qualità).

Bibliografia

- Alraek T, Malterud K. Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Qualitative Study about Patient Experiences *J Alt Compl Med* 2009; 15, 2 : 153–158.
- Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, Valaskatgis P. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 2008;15:1070-8.
- Baccetti S, Da Frè M, Becorpi A, Faedda M, Guerrera A, Monechi V, Munizzi R, Parazzini F. Acupuncture and Traditional Chinese Medicine in the Climateric Syndrome Treatment: a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2012; 4S : 93.
- Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, Astrand LL, Theodorsson E, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009 May-Jun;16(3):484-93.
- Borud E, White A. A review of acupuncture for menopausal problems. *Maturitas*. 2010;66:131-134.
- Chan CL, Wang CW, Ho RT, Ng SM, Chan JS, Ziea ET, Wong VC. [A systematic review of the effectiveness of qigong exercise in supportive cancer care](#). *Support Care Cancer*. 2012 Jun;20(6):1121-33. doi: 10.1007/s00520-011-1378-3. Epub 2012 Jan 19. Review.
- Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009 Sep-Oct;16(5):1065.
- Deng GE, Cohen L, Cassileth BR, Abrams DI, Capodice JL, Courneya S.K., Hanser S., Labriola D., Kumar N, Wardell DW, Sagar S 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 (3) : 85–120 .

- Deng G, Vickers A, Yeung S, Cassileth B. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients *J. Clin. Oncol* 2007;25(35):5584-5590
- Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, Paquette J. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* . 2013 Jul 30;7:CD007410
- Ernst E, White AR. Prospective studies of the safety of acupuncture: A systematic review. *Am J Med* 2001;110:481-5.
- Filshie J, Hester J .Guidelines for providing acupuncture treatment for cancer patients – a peer-reviewed sample policy document. *Acupuncture in Medicine* 2006; 24 (4) : 172-182
- Frisk J, Källström AC, Wall N, Fredrikson M, Hammar M. Acupuncture improves health-related quality-of-life (HRQoL) and sleep in women with breast cancer and hot flushes. *Support Care Cancer*. 2012;20 (4):715-24
- Hachul H, Garcia TK, Maciel AL, Yagihara F, Tufik S, Bittencourt L. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Climacteric*. 2013 Feb;16(1):36-40.
- He W, Zhao X, Li Y, Xi Q, Guo Y. Adverse events following acupuncture: a systematic review of the Chinese literature for the years 1956-2010. *J Altern Complement Med*. 2012 Oct;18(10):892-901. Epub 2012 Sep 11
- Hervik J, Mjaland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:311-6.
- Huang MI, Nir Y, Chen B, *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.
- Kim KH, Kang KW, Kim DI, Kim HJ, Yoon HM, Lee JM, Jeong JC, Lee MS, Jung HJ, Choi SM. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women--a multicenter randomized clinical trial. *Menopause* 2010;17:269-80.
- Kim DI, Jeong JC, Kim KH, *et al*. Acupuncture for hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women: a randomised, sham-controlled trial. [Acupunct Med](#). 2011 Dec;29(4):249-56.
- Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:497-503.
- Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: A systematic review. *Climacteric* 2009;12:16-25.
- Linde K, Niemann K, Meissner K. 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(5):259-64. Epub 2010 Sep 7
- Lu W, Aca L, Dean-Clower E, Doherty-Gilman A, Rosenthal D.S. The Value of Acupuncture in Cancer Care. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2008; 22 : 631–648
- Lund I, Naslund J, Lundeberg T. Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: A physiologist's perspective. *Chin Med* 2009;4:1.
- MacPherson H, Thomas K , Walters S, Fitter M .A Prospective Survey of Adverse Events and Treatment Reactions following 34,000 Consultations with Professional Acupuncturists. *Acupuncture in Medicine*. 2001;19 (2):93-102
- Macpherson H, Scullion A, Thomas KJ, Walters S. Patient reports of adverse events associated with acupuncture treatment: a prospective national survey. *Qual Saf Health Care*. 2004 Oct;13(5):349-55
- National Cancer Institute U.S. National Institutes of Health Acupuncture Last modified 08/06/2013

- NIH Consensus Conference. Acupuncture.[No authors listed] JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1518-24. Review.
- Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes.Maturitas. 2007 Apr 20;56(4): 383-95.Epub 2006 Dec 19.
- Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R et al A Pilot Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Trial of Traditional Acupuncture for Vasomotor Symptoms and Mechanistic Pathways of Menopause. Menopause. 2012 January; 19(1): 54–61
- Park JE, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, Park J, Choi SM. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. Menopause. 2009 Jul-Aug;16(4):660-5.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep8;(9):CD004923
- Sagar SM. Acupuncture as an evidence based option for symptom control in cancer patients. *Curr Treat Options Oncol* 2008 Jun;9(2-3):117-26
- Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, Seven A, Aral Y. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med*. 2011 Mar;;29(1):27-31. doi: 10.1136/aim.2010.003285
- Venzke L, Calvert JF Jr, Gilbertson B. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. *Complement Ther Med*. 2010 Apr;; 18(2): 59-66.
- Vickers AJ. Placebo controls in randomized trials of acupuncture. *Eval Health Prof* 2002;25:421-35.
- Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* 2007;14:45–52
- 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, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, Willich SN. 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;16:91-7.
- Xu S, Wang L, Cooper E, Zhang M, Manheimer E, Berman B, Shen X, Lao L. Adverse Events of Acupuncture: A Systematic Review of Case Reports. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 581203.Published online 2013 March 20.
- Zaborowska E, Brynhildsen J, Damberg S, *et al*. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: An analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric* 2007;10:38-45.
- Zhang J, Shang H, Gao X, Ernst E. Acupuncture related adverse events: a systematic review of the Chinese literature. *Bull World Health Organ*. 2010 December 1;88(12): 915–921C. Published online 2010 August 27
- Zhang Q, Li F, Yu Y, Yu X, Sheng Q, Zhang X. Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):94-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.007. Epub 2009 Mar 25
- [Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D 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. Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;50:346–358.](#)

•

• **FITOTERAPIA E MENOPAUSA**

La Fitoterapia utilizza piante medicinali e derivati, a scopo preventivo e curativo, differenziandosi in questo anche dall'impiego di prodotti erboristici ed integratori, i quali non appartengono al settore dei medicinali bensì a quello degli alimenti. Disciplina che per sua natura ben si presta al fenomeno dell'automedicazione, con alcuni rischi specifici di effetti collaterali, terapie inappropriate, interazioni con altri farmaci, ecc.

L'uso corretto comporta invece alcuni possibili vantaggi: migliore compliance della terapia, migliore stile di vita dei pazienti (alimentazione, attività fisica, abolizione del fumo, ecc.), impiego di estratti di piante ad uso medicinale secondo Farmacopea, in forma di estratti standardizzati nei principi attivi utili (preparazioni galeniche magistrali). Le possibilità di intervento della Fitoterapia si basano essenzialmente sulla letteratura scientifica, ma anche sull'uso tradizionale delle piante, previsto pure dalla Dir. Eu 24/2004.

Le piante a fitoestrogeni possono trovare indicazione nei pazienti che rifiutano la TOS o che presentano effetti collaterali o controindicazioni alla TOS. La modalità più frequentemente utilizzata è rappresentata dall'impiego di estratti di Soia (*Glycine max*) ES 40 % o di Trifoglio rosso, con una posologia tale da fornire 150-200 mg/die di isoflavoni. Si raccomanda l'assunzione a stomaco vuoto lontano dai pasti per consentirne un miglior assorbimento. Controindicazioni assolute ai fitoestrogeni: tumori pregressi o presenti estrogeno-dipendenti, terapia con antiestrogeni. Controindicazioni relative: terapia con tiroxina, 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* es std (200-400 mg x 2/die); *Hypericum perforatum* (es std 300 mg x 3/die; 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/die. (estratto std al 24 % in flavonoidi, 6% derivati terpenici ed esenta da acidi ginkgolici, allergizzanti. L'estratto di *Ginkgo biloba* può interferire con antiaggreganti piastrinici ed anticoagulanti. Nel controllo dei disturbi metabolici e cardio-vascolari spesso associati alla sindrome climaterica la fitoterapia consente di utilizzare estratti di Riso rosso fermentato (titolato in monacolina), citroflavonoidi (100-1000 mg/die); *Cynara scolymus* es std 600 mg x 3/die, *Allium sativum* es, *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 ad un rischio di frattura più basso rispetto alle popolazioni occidentali. I fitoestrogeni in studi preclinici riducono l'attività degli osteoclasti, incrementano quella degli osteoblasti, ma nessuno trial 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 ed il rischio di osteoporosi, e possono essere utilizzati ad integrazione della terapia convenzionale. Il Ministero indica 80 mg/die di isoflavoni come integrazione dietetica. Anche la più recente revisione sistematica della letteratura (Castelo-Branco C, 2013) suggerisce che gli isoflavoni aumentano la densità e riducono i marker di riassorbimento del turnover osseo. L'effetto di isoflavoni della soia sulla BMD è mediata dalla produzione equolo nonché dal tipo di prodotto utilizzato, dose e durata.

Le erbe medicinali tradizionalmente usate nel 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, ad 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 trials sia nelle revisioni sistematiche disponibili (Leach MJ. 2012; Laakman E. et al. (2012). Una revisione sistematica (Walji R. 2007) circa la sicurezza d'uso di CR nei pazienti oncologici, conclude che l'uso di CR sembra essere sicuro nei pazienti con tumore al seno escludendo il pericolo di tossicità epatica. In questa review gli Autori hanno analizzato 5 studi clinici e 21 preclinici condotti su pazienti oncologici (tumore al seno ed alla prostata) per il trattamento di vampate e altri sintomi cancro correlati. Segnalati episodi di tossicità epatica e reazioni cutanee. I pazienti con una storia pregressa di patologie epatiche devono assumere i preparati di CR con cautela. Una recente meta-analisi di RCT (Naser B. 2011) ed uno studio osservazionale (Firenzuoli et al., 2011), hanno escluso rischi di epatotossicità. Studi in vitro dimostrano interazioni sinergiche tra CR, tamoxifene ed altri agenti chemioterapici per l'inibizione della crescita delle cellule cancerose. (Einbond LS. Del 2006, Al-Akoum M. 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 da Howes LG et al. (2006). I dati suggeriscono che la supplementazione di isoflavoni è associata ad una significativa riduzione delle vampate (dimensione dell'effetto -0.28 , confidenza al 95 % , intervalli di 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 ad 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. Possibili interazioni farmacologiche con tamoxifene. Avvertenze: v. introduzione.

Altre revisioni sistematiche selezionate (Cassidy A. et al., 2006; Bolaños R et al., 2010) concludono che non vi sono prova conclusiva, bensì 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 markers lipidici del rischio cardiovascolare, migliorare la funzionalità endoteliale e non sembra pregiudicare i livelli dei lipidi o della pressione sanguigna. Relativamente ai sintomi correlati alla menopausa, ci sono attualmente prove limitate che gli alimenti a base di proteine della soia siano efficaci nel ridurre le vampate. Di fatto sono stati prodotti pochi RCTs per giungere a conclusioni definitive sugli effetti degli isoflavoni nel trattamento dei sintomi relativi al cancro del seno, del colon, nel diabete o sulla 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 individuare un giudizio conclusivo data la notevole eterogeneità degli studi. Pertanto, 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 disponibile più recente (Chen et al, 2014) ha esaminato la letteratura disponibile fino al settembre 2013 per valutare l'efficacia dei fitoestrogeni nella terapia dei sintomi della menopausa. Metodi Medline, Cochrane, EMBASE, e Google Scholar database sono stati cercati fino 30 Settembre 2013 con le seguenti parole chiave: sintomi vasomotori, sintomi della menopausa, fitoestrogeni, gli isoflavoni, cumestrol, soia, trifoglio rosso. I criteri di inclusione erano (1) studi randomizzati e controllato (RCT), (2) donne in perimenopausa o menopausa con sintomi, (3) l'intervento con fitoestrogeni uso orale. Misure di outcome comprendevano l'indice Kupperman (KI) cambia, tutti i giorni di frequenza vampate di calore, e la probabilità di effetti collaterali. I risultati di 543 studi potenzialmente rilevanti identificati, sono stati inclusi 15 RCT che soddisfano i criteri di inclusione. L'età media dei soggetti variava 49-58,3 e 48-60,1 anni, rispettivamente, nei gruppi placebo e fitoestrogeni. Il numero di partecipanti variava 30-252, ed i periodi di intervento variava da 3 a 12 mesi. La meta-analisi dei sette studi che hanno riportato i dati del KI non indicano alcun effetto del trattamento di fitoestrogeni rispetto al placebo. La meta-analisi dei 10 studi con i dati relativi alle vampate indica che i fitoestrogeni determinano una riduzione significativamente maggiore

della frequenza vampate di calore rispetto al placebo (differenza media aggregata = 0.89, p <0.005). La meta-analisi dei cinque studi che riportavano dati relativi agli 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, ad oggi, sono stati condotti diversi RTCs per valutarne l'efficacia nel trattamento delle caldane in pazienti sani e con cancro. Da un'analisi di questi studi, è possibile notare l'inconsistenza dei dati di efficacia e che sono necessari ulteriori studi per valutarne l'azione nel trattamento delle vampate. Coon JT (2007) in una revisione sistematica ha selezionato 17 articoli potenzialmente rilevanti e solo 5 di questi sono risultati adatti per l'inclusione nella meta-analisi. L'elaborazione dei dati mostra che vi è evidenza marginalmente significativa dell'effetto degli isoflavoni di TP nel trattamento delle vampate in donne in menopausa ma, non è chiaro, se possa essere considerata clinicamente rilevante l'efficacia di questo effetto.

Secondo il grading del Sistema nazionale Linee Guida-SNLG il livello di prova e la forza delle raccomandazioni sono riportate nella seguente tabella

Pianta medicinal	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 pratense</i>	Sintomi della Menopausa escluso menopausa oncologica	1A

Bibliografia

- Al-Akoum M, Dodin S, Akoum A. 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 Nov;85(11):1153-9
- Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3):R170-9
- Beck V et al. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Apr;94(5):499-518. Epub 2005 Mar 23
- Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2010 May-Jun;17(3):660-6
- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):455-66
- Brandi ML. Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Calcif Tissue Int.* 1997;61 Suppl 1:S5-8
- Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F et al. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life sci.* 2000 Oct 20;67(22):2673-83
- Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc.* 2006 Feb;65(1):76-92.
- Castelo-Branco C, Soveral I. Phytoestrogens and bone health at different reproductive stages. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Aug;29(8):735-43. doi: 10.3109/09513590.2013.801441. Epub 2013 Jun 6.

- Catania MA, Crupi A, Firenzuoli F, Oarisi A, Sturiale A, Squadrito F, Caputi AP, Calapai G. Oral administration of a soy extract improves endothelial dysfunction in ovariectomized rats. *Plant Med* 2002 Dec;68(12):1142-4
- Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2014 Dec 1:1-10.
- 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 May-Jun;11(3):246-54
- Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2007 Feb;14(2-3):153-9
- Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P, Seter C, Cheng R, Jiang B, Kronenberg F, Kennelly EJ, Weinstein IB. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med*. 2006 Oct;72(13):1200-6
- EMA. *Cimicifuga racemosa*. Monograph. 2010 Doc Ref EMA/HMPC/600717/2007
- Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol Res*. 2009 Dec;35(6):1083-90.
- Firenzuoli F. *Fitoterapia*. 4[^] ed. Masson – Elsevier Ed., Milano, 2009.
- Firenzuoli F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Tecniche Nuove ed., Milano, 2009
- Firenzuoli F, Gori L, Roberti di Sarsina P. 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
- F. Firenzuoli, L. Gori, G. Corti, M. Manetti. Interferenza dei fitoestrogeni con il tamoxifene citrato nel trattamento del cancro mammario . *Gazz.Med. Ital*. 2003, vol. 162, n° 4, pag. 97-100.
- Firenzuoli F, Gori L, Crupi A, Neri D. Flavonoidi: rischi o opportunità terapeutiche? *Recenti progressi in Medicina* , 2004; 95 (7-8): 345-51
- Firenzuoli, F.; Gori, L.; Neri, D. *Fitoterapia clinica: opportunita e problematiche*. *Ann. Ist. Super. Sanità*. 2005, 41 , 1 , 27-33
- Harkness LS et al. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health*. 2004 Nov;13(9):1000-7
- Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flashes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2006; 55(3): 203-211
- Ishimi Y. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Soybean isoflavone and bone metabolism. *Clin Calcium* 2006 Oct;16(10):65-71.
- Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnuscastus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Sep;28(9):703-9
- Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD007244
- Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 2011 Aug 8;171(15):1363-9.
- Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar;28(3):203-7
- MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. 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 Mar;41(5):708-14

- Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):366-75.
- POSITION STATEMENT NAMS. Treatment of Menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004, 11, 1, 11-33.
- Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *GynecolEndocrinol*. 2011 Oct;27(10):844-8.
- Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Miceli R, Venturelli E, Valerio T, Marubini E. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas*. 2004 Jan 20;47(1):11-20.
- Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007 Aug;15(8):913-21.
- Wang Y, Man Gho W, Chan FL, Chen S, Leung LK. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *Br J Nutr*. 2008 Feb;99(2):303-10.
- 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*, Vol. 21, No. 6, 560–563 (2002)
- 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* 88(10):4740–4747, 2003

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 sui trial 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, dall'altra dell'importante contributo degli studi osservazionali eseguiti “sul campo”.

Fino al 2013 un totale di 163 trial randomizzati e controllati era stato pubblicato su riviste scientifiche indicizzate. 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 clinici, ma la differenza del disegno degli studi e di valutazione degli outcome non consente al momento di trarre conclusioni definitive.

Sono almeno 35 le condizioni cliniche in cui la medicina omeopatica ha dimostrato con revisioni sistematiche e trial clinici randomizzati e controllati o con 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://hpathy.com/scientific-research/research-in-homoeopathy/)

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

[http://www.facultyofhomeopathy.org/research/;](http://www.facultyofhomeopathy.org/research/)

[http://www.homeopathy-soh.org/research/evidence-base-for-homeopathy-2/.](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 presentano effetti avversi minimi o inesistenti; inoltre per via della dose minima, sono adatti anche a donne in gravidanza, neonati e bambini. Ad 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 et al. 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) 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 trial 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 et al. 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 et al. 2002) il 2.0% delle donne utilizza l'omeopatia in menopausa.

Uno studio più recente (Relton et al. 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 alle quali la stessa aveva creato problemi e quindi era stata interrotta.

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 viene, infatti, esclusa la TOS. Queste donne sono quindi molto spesso in uno stato di menopausa artificialmente indotta e quindi costrette a sopportare i disagi, a volte invalidanti, che derivano dalla comparsa dei disturbi secondari della menopausa. 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 et al. 2004) fra le donne con tumore mammario in menopausa che usavano Tamoxifene, il 27 % si rivolgeva alle terapie non convenzionali.

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

Per esempio uno studio di Thompson EA e coll. (2003) su 45 donne con tumore al seno, 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 di vita.

Un altro studio (Clover and Ratsey 2002) condotto su 31 donne (di cui 20 con diagnosi di 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 et al. 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 in questo caso non sono stati significativi.

Nello studio condotto da Jacobs e coll. (2005) su 83 pazienti (età media 55 anni) il trattamento è durato 6-12 mesi ed è stato 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 del Kupperman Menopausal Index ($p=0.1$) dopo un anno.

Uno studio osservazionale aperto, multicentrico e prospettico (Nayak et al. 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 un trial 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 F. 2013).

Nella fase pilota dello studio sono stata 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 sono state arruolate 35 donne, di cui 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 le vampate di calore, l'insonnia e la 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.

Seicentoventi 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 et al. 2012). Le pazienti con disturbi menopausali seguite per almeno 2 mesi sono state 81 (32.5%).

Uno studio osservazionale (Rossi et al. 2014) condotto presso la ASL 2 di Lucca su 123 pazienti oncologici, di cui 105 donne, con età media di 56 anni e 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 possiamo concludere che esistono prove (studi clinici randomizzati e controllati e studi osservazionali) 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.

Secondo il grading del Sistema nazionale Linee Guida-SNLG, per i sintomi vasomotori il livello di prova è B e la forza delle raccomandazioni è di tipo 1 (1B).

Bibliografia

- Clover, A., Ratsey, D., (2002), Homeopathic treatment of hot flushes: a pilot study, *Homeopathy* 91, 75-79.
- Desiderio F, Uso dell'omeopatia nel trattamento dei sintomi menopausali in pazienti operate per carcinoma mammario. *In press*. 2013
- Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D. Harms in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy*. 2005, 94: 233-240
- Jacobs, J., Herman P., Herron, K. et al. (2005), Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial', *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 11, 1, 21-27.
- Nayak C, Singh V, Singh K, Singh H, Gupta J, Lamba CD, Sharma A, Sharma B, Indira B, Bhuvaneshwari S, Bindra SK, Luxmi KS. Management of distress during climacteric years by homeopathic therapy. *J Altern Complement Med*. 2011 Nov;17(11):1037-42.
- Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstetrics and Gynecology* 100(1):18-25, 2002
- Panozzo M, Bartoli P, Rossi E, Bianchi A, Da Frè M. Homeopathy and herbal medicine at the Provincial Hospital of Lucca (Italy): a ten-year observational study in women complains. Oral presentations/*European Journal for Integrative Medicine* 4S (2012) 46-47
- Relton C, Messham R, Strong P. (2010) Homoeopathy service in an NHS community PMS/menopause clinic – outcome study. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2004. Vol. 9, Issue Supplement s1, 42. DOI: 10.1111/j.2042-7166.2004.tb04552.x
- Rossi E, Diacciati S, Picchi M, Pellegrini M, Baldini E. 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, 6, A1–A149
- Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy*. 2003 Jul;92(3):131-4.
- Thompson EA, Mathie RT, Baitson ES et al. Towards standard setting for patient-reported outcomes in the NHS homeopathic hospitals. *Homeopathy* 2008, 97, 114-121.
- Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. 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, 11,1,: 13-20
- Yap KP, McCready DR, Fyles A, Manchul L, Trudeau M, Narod S. Use of alternative therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen after surgery. *Breast Journal* 10(6):481-486, 2004

