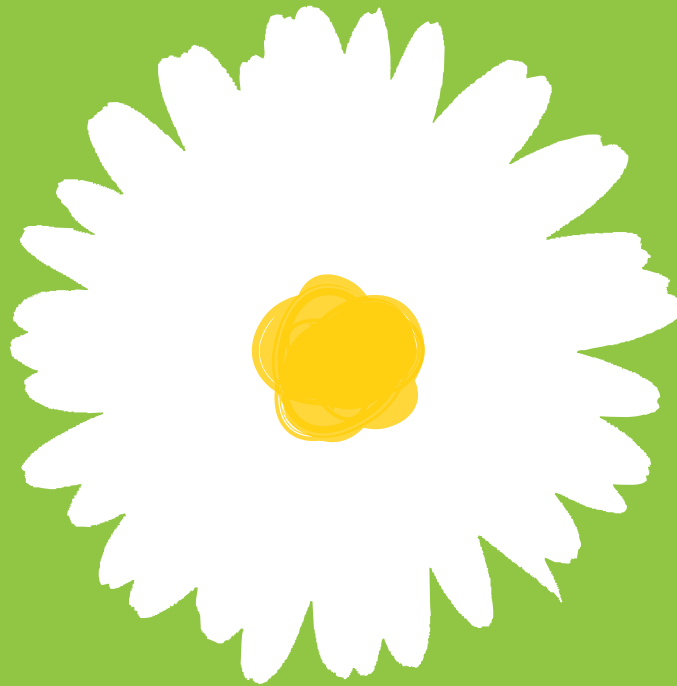




# il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie  
2016

## **Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

### **Presidente AIGE**

Prof. Andrea R. Genazzani

### **Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Prof. Alessandro D. Genazzani

### **Co-Editor**

Prof. Tommaso Simoncini

### **Editorial Board**

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



**Il presente libro** è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2016 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

### **Responsabile Scientifico**

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: [algen@unimo.it](mailto:algen@unimo.it)



## INDICE

1

Prolattinoma in gravidanza

Isabella Lupi

5

Gli effetti benefici della terapia contraccettiva nel breve e lungo periodo

Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Giulia Despini, Riccardo Bonacini

19

Si può prevedere l'età di insorgenza della menopausa?

Giovanna Sighinolfi

24

Terapia integrativa e farmacologica dell'amenorrea ipotalamica da stress

Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Giulia Despini, Riccardo Bonacini

# Prolattinoma in gravidanza

Isabella Lupi

U.O. ENDOCRINOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA,  
OSPEDALE CISANELLO, PISA

---

## ABSTRACT

{ITA} Il prolattinoma può presentarsi come micro (<10 mm), o come macroadenoma. L'iperprolattinemia provoca disturbi del ciclo mestruale e infertilità. La terapia medica con dopamino-agonisti è il trattamento di prima scelta e può normalizzare la prolattina, ripristinare la fertilità e ridurre le dimensioni dell'adenoma. Il rischio di aumento delle dimensioni del prolattinoma sono maggiori nel macroadenoma non in precedenza trattato (con terapia medica o chirurgica) rispetto al microadenoma e al macroadenoma trattato. Appena la gravidanza è confermata, è consigliabile sospendere la terapia eccetto nei casi in cui l'aumento di volume dell'adenoma possa determinare compressione sulle vie ottiche.

{ENG} Prolactinomas are the most frequent pituitary secreting tumors, and they are classified in microadenoma (<10 mm) or in macroadenoma. Hyperprolactinemia causes infertility and gonadal dysfunction. Medical therapy with dopamino-agonists is the treatment of choice that can normalize prolactin levels, restore fertility, and reduce tumor size. The risk of tumor enlargement during pregnancy is higher in macroadenomas not previously treated (medically or surgically), than in microadenomas and in treated macroadenomas. As soon as pregnancy is confirmed, it is advisable to stop therapy with dopamino-agonists except in those cases with large macroadenomas that can cause visual symptoms.

---

## INTRODUZIONE

**L**a prolattina (PRL), ormone prodotto dalle cellule lattotrope ipofisarie, ha come organo target principale la mammella su cui esercita il suo effetto iniziando e mantenendo la lattazione. La PRL svolge molteplici altre azioni agendo anche come fattore di crescita, neurotrasmettitore, immunoregolatore attraverso meccanismi sia autocrini che paracrini. La secrezione di PRL è sotto controllo tonico inibitorio da parte della dopamina secreta dall'ipotalamo. La dopamina, attraverso il legame al recettore D2 attiva una serie di segnali intracellulari, esercitando infine un effetto inibitorio sulla sintesi e sulla secrezione di PRL e sulla proliferazione delle cellule lattotrope.

Gli adenomi ipofisari PRL-secernenti, o prolattinomi, sono gli adenomi ipofisari secernenti più comuni (rappresentando il 40% dei casi), hanno una prevalenza di 60-100 casi per milione, e sono più comuni nella donna in età fertile. Possono presentarsi in forma di microadenoma (dimensioni <10 mm) o di macroadenoma e sono la causa più frequente di iperprolattinemia. Il rapporto F:M è di 20:1 per i microadenomi e di 1:1 per i macroadenomi [1]. Questi ultimi, se hanno una estensione extrasellare, possono determinare un effetto massa con sintomi da compressione quali cefalea (da compressione meningea) e disturbi visivi (da compressione del chiasma ottico).

## PROLATTINA E FERTILITÀ NELLA DONNA

L'iperprolattinemia nella donna si manifesta con galattorrea, irregolarità mestruali (oligomenorrea o amenorrea) e infertilità. L'iperprolattinemia, attraverso la soppressione del GnRH ipo-

talamico, riduce la pulsatilità dell'ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH) [2]. Questo effetto sembra in realtà mediato da uno step precedente, ovvero dalla soppressione della generazione della kisspeptina, una proteina prodotta dai neuroni dei nuclei arcuato e periventricolare dell'ipotalamo, che a sua volta stimola il GnRH [3].

La PRL ha anche un effetto diretto sulle cellule della granulosa ovarica stimolando l'espressione della 3 beta-deidrogenasi di tipo 2 (enzima responsabile della catalizzazione dello step finale della sintesi del progesterone) [4] e la secrezione di IGF2 [5]. La PRL inoltre riduce i livelli di estrogeni sia attraverso un effetto diretto sull'aromatasi ovarica sia bloccando l'effetto stimolatorio dell'FSH [6, 7]. Sebbene la PRL a concentrazioni fisiologiche sia necessaria per la produzione del progesterone da parte delle cellule della granulosa, quando supera i valori normali (già a concentrazioni >20 ng/ml) svolge un'azione inibitoria a questo livello [8]. L'iperprolattinemia, determinando questa serie di effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi provoca inizialmente un accorciamento della fase luteinica a cui segue il ciclo anovulatorio con oligomenorrea e infertilità.

## TRATTAMENTO DELL'IPERPROLATTINEMIA DA ADENOMA IPOFISARIO PRL-SECERNENTE

La terapia ottimale del prolattinoma deve mirare 1) alla normalizzazione della PRL e della sintomatologia ad essa correlata, 2) alla riduzione delle dimensioni dell'adenoma ipofisario e, quando presenti, dei sintomi compressivi locali.

La terapia medica con dopamino-agonisti (DA) rappresenta la terapia di prima scelta. I farmaci DA più utilizzati nella pratica

Condizione precedente	Terapia con Bromocriptina n (%)	Terapia con Cabergolina n (%)	Popolazione normale %
Totale gravidanze	6239	968	100
Nati vivi senza malformazioni	5030 (98.2)	801 (97.4)	97
Nati vivi con malformazioni	93 (1.8)	21 (2.4)	3
Aborti spontanei	620 (9.9)	73 (7.5)	10-15

Tabella 1. Dati sulla sicurezza dei dopamino-agonisti quando somministrati nelle prime settimane di gestazione [10-14].

clinica sono la bromocriptina e la cabergolina. La cabergolina, rispetto alla bromocriptina, ha una più lunga durata di azione (può essere somministrata 1-2 volte/settimana vs una somministrazione quotidiana della bromocriptina), una maggiore potenza, minori effetti collaterali e maggior successo sia nel ripristinare l'ovulazione che nel determinare shrinkage dell'adenoma [9].

### GRAVIDANZA NELLA DONNA CON IPERPROLATTINEMIA

Nella donna che sta programmando una gravidanza, la terapia con DA si rende necessaria per ripristinare la fertilità e dovrà pertanto essere continuata fino al momento in cui la gravidanza venga accertata.

Una volta che la gravidanza ha luogo, i due principali problemi che si pongono sono legati agli effetti dei DA sullo sviluppo fetale e agli effetti che gli elevati valori di estrogeni possono avere sulle dimensioni dell'adenoma.

#### 1. Effetti dei dopamino-agonisti sullo sviluppo fetale

Per limitare il tempo di esposizione del feto ai dopamino-agonisti è utile monitorare il ciclo mestruale e sospendere la terapia con DA appena la gravidanza sia confermata. In questo modo la terapia con DA verrà data solo nelle prime 3-4 settimane di gestazione. I dati della letteratura sull'uso dei DA nelle prime settimane di gestazione sono più numerosi per la bromocriptina (6239 casi) che per la cabergolina (968 casi) e dimostrano che, rispetto alla popolazione generale, il rischio di aborto e malformazioni non è aumentato (Tabella 1, revisione dei dati della letteratura [10-14]).

Inoltre, uno studio condotto su 64 bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 9 anni, le cui madri avevano assunto bromocriptina nelle prime settimane di gestazione, non ha mostrato effetti negativi sul loro sviluppo [15]. Per quanto riguarda la sicurezza dei DA somministrati durante tutta la gestazione, la bromocriptina è stata utilizzata in 100 donne (in cui sono state riportati due casi di lieve malformazione del neonato) [16-18] e la cabergolina in 15 donne (in cui è stato riportato un unico evento avverso, aborto alla 34a settimana per eclampsia) [19]. I dati della letteratura mostrano quindi che i due farmaci sono simili come profilo di sicurezza, tuttavia il maggior numero di casi riportati e la sua breve emivita confermano al momento la bromocriptina il farmaco di scelta in previsione di gravidanza.

#### 2. Effetto della gravidanza sulle dimensioni dell'adenoma ipofisario PRL-secernente

L'iperestrogenismo della gravidanza rappresenta uno stimolo per le cellule ipofisarie PRL-secernenti che vanno incontro ad una marcata iperplasia per favorire la lattazione. A partire dal

secondo mese di gravidanza si osserva una iperplasia ipofisaria che ha un picco nella prima settimana post-partum e che porta la ghiandola ad un aumento del suo diametro fino al 130% [20,21].

Anche il prolattinoma tende quindi a crescere durante la gravidanza per l'effetto stimolatorio degli estrogeni,

che probabilmente viene accentuato dalla contemporanea sospensione della terapia con DA. Una recente revisione della letteratura, sebbene svolta su una casistica eterogenea di 1150 adenomi prolattino-secernenti, riporta un rischio di accrescimento sintomatico del 2.4% (18/764) nei microadenomi, del 21% (20/238) nei macroadenomi non trattati e, dato molto interessante, del 4.7% (7/148) nei macroprolattinomi precedentemente trattati con DA (Figura 1) [12].

In uno studio condotto su 34 donne (12 con macroadenoma e 22 con microadenoma), che avevano sospeso la cabergolina all'inizio della gravidanza, è stata effettuata una RMN tra la 24a e la 32a settimana di gestazione. I dati ottenuti sono i seguenti: in 5 macro- (41%) e in 9 micro- (41%) non si osservava cambiamento delle dimensioni, in 3 macro- (25%) e in 8 micro- (36%) vi era un incremento <5 mm, in 4 macro- (33%) e in 2 micro- (9%) vi era un incremento >5 mm. Tra i microadenomi, si osservava inoltre una riduzione delle dimensioni in 8 casi (36%) [22]. Nei casi in cui si verificava ingrandimento sintomatico del tumore, la reintroduzione di un DA è risultata utile per ottenere la remissione dei sintomi ed evitare la chirurgia [22].

La PRL aumenta fisiologicamente, ma non in modo uniforme, durante le prime 6-10 settimane di gravidanza e non correla con le dimensioni dell'adenoma. Il dosaggio della PRL pertanto non deve essere effettuato perchè non è interpretabile a fini clinici [23].

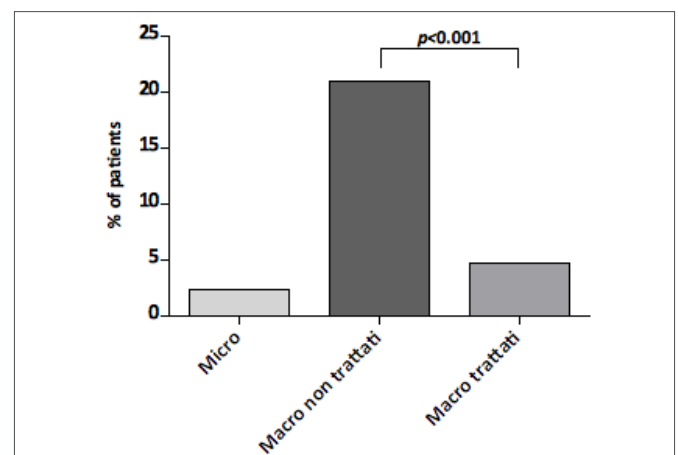


Figura 1. Dati della letteratura sulla prevalenza del rischio di accrescimento sintomatico degli adenomi ipofisari prolattino-secernenti durante la gravidanza: 764 microadenomi, 238 macroadenomi non trattati, 148 macroadenomi in precedenza trattati con terapia (medica, chirurgica, radioterapica) [12].

### MICROADENOMA IPOFISARIO

Poichè è molto raro che il microadenoma in gravidanza aumenti di dimensioni, sono sufficienti controlli clinici periodici. La RMN non è necessaria a meno che non compaiano sintomi che possano far sospettare un ingrandimento dell'adenoma (cefalea e/o disturbi campimetrici). In caso di necessità, sebbene non vi siano dati che documentino danni al feto da parte della RMN e/o del gadolinio [24-25], si consiglia di effettuare la RMN solo quando si sospetti un significativo aumento delle dimensioni dell'adenoma e sia necessario decidere se intraprendere la terapia medica o la chirurgia.

### MACROADENOMA IPOFISARIO

È noto dalla letteratura che il macroadenoma PRL-secernente ha un minor rischio di crescita durante la gravidanza se preventivamente trattato (con terapia medica o con radioterapia), pertanto in previsione di una gravidanza è necessario informare la paziente sulla necessità di normalizzare la prolattina e possibilmente ridurre le dimensioni dell'adenoma con la terapia medica.

La donna in gravidanza con adenoma ad estensione sovrasellare, che sospenda la terapia con DA, ha tuttavia un realistico rischio di sviluppare un aumento sintomatico delle dimensioni del tumore. La paziente dovrà quindi essere informata sul tipo di sintomi che possono comparire e sulla necessità di un urgente controllo clinico una volta che questi si manifestino. In caso di disturbi visivi e cefalea improvvisa e intensa è indicato procedere con esami strumentali e ormonali poichè si pone il sospetto di apoplezia ipofisaria. Questa condizione deve essere riconosciuta tempestivamente in quanto può richiedere anche la correzione dell'ipopituitarismo.

Il trattamento e il follow-up della paziente con macroprolattinoma dovranno quindi essere individualizzati con frequenti esami del campo visivo tenendo presente che la terapia con bromocriptina può e deve essere reintrodotta qualora si verifichi un aumento sintomatico delle dimensioni dell'adenoma. La bromocriptina è il farmaco di prima scelta e generalmente riduce i sintomi e le dimensioni dell'adenoma, la cabergolina può essere utilizzata come seconda scelta nel caso di non risposta alla bromocriptina. Poichè la chirurgia (di ogni genere) provoca un rischio di aborto di 1,5 volte nel primo trimestre e di 5 volte nel secondo trimestre, la chirurgia trans-sfenoidale è da considerarsi l'ultima opzione terapeutica.

Alle pazienti con macroadenoma gigante o ad estensione extrasellare dovrebbe essere consigliato di non intraprendere una gravidanza fino a quando il tumore non sia stato significativamente ridotto con la terapia medica oppure chirurgica. La chirurgia è inoltre la prima opzione terapeutica qualora sia stata dimostrata una resistenza alla terapia medica o qualora in una precedente gravidanza si sia verificato un incremento volumetrico del tumore. Rimane ovviamente da ponderare il rischio di un ipopituitarismo che può verificarsi in conseguenza dell'intervento chirurgico.

Nel caso il macroadenoma sia intrasellare e quindi non a ri-

Microadenoma Macroadenoma intrasellare	Macroadenoma extrasellare
Sospensione dei DA non appena accertato lo stato di gravidanza	Considerare l'opzione chirurgica prima della gravidanza
Esame del campo visivo ogni 3 mesi	Esame del campo visivo frequente
RMN sella turcica dopo 6 settimane dal parto	Iniziare bromocriptina se compaiono disturbi visivi oppure continuare la terapia medica se macroadenoma sovrasellare a rischio compressione del chiasma ottico  Considerare la terapia steroidea ad alte dosi o l'intervento chirurgico se compare emorragia  RMN sella turcica dopo 6 settimane dal parto

Tabella 2. Follow-up suggerito, durante la gravidanza e nel post-partum, della paziente con prolattinoma

schio di compressione sul chiasma, esso verrà trattato come il microadenoma ovvero con sospensione della terapia medica e follow-up con campo visivo.

### POST-PARTUM E ALLATTAMENTO

I dati della letteratura dimostrano che il 66% delle pazienti con microadenoma e il 70% delle pazienti con macroadenoma presentano remissione dell'iperprolattinemia dopo la gravidanza [26]. Questo effetto, definito "effetto curativo della gravidanza" ha un meccanismo non del tutto noto ma probabilmente da mettere in relazione con l'infarto dell'adenoma.

L'allattamento non sembra determinare un aumento delle dimensioni dell'adenoma, pertanto non deve essere sconsigliato. Nel caso vi sia la necessità di riprendere la terapia medica con DA, l'allattamento dovrà invece essere sospeso.

Si riportano infine le raccomandazioni della Endocrine Society del 2011 sul follow-up delle pazienti con prolattinoma in gravidanza [23]:

1. Sospensione della terapia medica con DA non appena venga confermato lo stato di gravidanza. In alcune pazienti selezionate con macroadenoma ad estensione sovrasellare può essere necessario continuare la terapia con DA.
2. Il dosaggio della PRL plasmatica non riveste alcuna utilità clinica e non dovrà essere effettuato.
3. La RMN ipofisi non deve essere effettuata a meno che non vi sia il fondato sospetto che si stia verificando un aumento delle dimensioni dell'adenoma e/o una apoplezia ipofisaria.
4. Nelle donne con macroprolattinoma in cui, prima della gravidanza, non si verifichi una riduzione volumetrica in terapia con DA, e/o i valori di PRL rimangano elevati (indicando una resistenza alla terapia medica), è consigliabile discutere la possibilità di un eventuale intervento chirurgico di rimozione dell'adenoma.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
2. Winters SJ, Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Sep;21(3):257-63.
3. Brown RS, Herbison AE, Grattan DR. Prolactin regulation of kisspeptin neurones in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression. *J Neuroendocrinol*. 2014 Dec;26(12):898-908
4. Feltus FA, Groner B, Melner MH. Stat5-mediated regulation of the human type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene: activation by prolactin. *Mol Endocrinol*. 1999 Jul;13(7):1084-93.
5. Ramasharma K, Li CH. Human pituitary and placental hormones control human insulin-like growth factor II secretion in human granulosa cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 May;84(9):2643-7.
6. Dorrington JH, Gore-Langton RE. Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*. 1982 May;110(5):1701-7
7. Hickey GJ, Krasnow JS, Beattie WG, Richards JS. Aromatase cytochrome P450 in rat ovarian granulosa cells before and after luteinization: adenosine 3',5'-monophosphate-dependent and independent regulation. Cloning and sequencing of rat aromatase cDNA and 5' genomic DNA. *Mol Endocrinol*. 1990 Jan;4(1):3-12.
8. McNatty KP. Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle. *Fertil Steril*. 1979 Oct;32(4):433-8
9. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9.
10. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):485-534.
11. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klinische Wochenschrift* 1987 65 823-7
12. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848. Review.
13. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R, Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):372-9
14. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):642-8
15. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res*. 1985;22(3):239-46.
16. Canales ES, García IC, Ruiz JE, Zárate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril*. 1981 Oct;36(4):524-6
17. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Aug 15;146(8):935-8
18. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertility and Sterility* 1984 41 793-805
19. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy *Endocrine* 2014 47 64-69
20. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1977 129 454-6
21. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF Jr, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clinica Proceedings* 1990 65 461-474
22. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter S. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. *Clinical Endocrinology* 2010 73 236-242
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA and Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 273-288
24. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Progress in biophysics and molecular biology* 2005 87 335-53
25. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK and Members of the Contrast media Safety Committee of European Society of Urogenital radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *European Radiology* 2005 15 1234-40
26. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2023-33

# Gli effetti benefici della terapia contraccettiva nel breve e lungo periodo

Alessia Prati, Giulia Despini, Riccardo Bonacini, Alessandro D. Genazzani  
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO

---

## ABSTRACT

{ITA} Dalle ultime evidenze scientifiche appare sempre più chiaro che i benefici dell'assunzione del contraccettivo orale risultano maggiori rispetto ai rischi: il controllo dei sanguinamenti uterini anomali, l'attenuazione della dismenorrea e della sindrome premestruale, il miglioramento dei segni e sintomi dell'iperandrogenismo, la regressione di cisti funzionali, la prevenzione ed il controllo di endometriosi, adenomiosi, fibromatosi uterina e PID, la riduzione del rischio di incidenza di artrite reumatoide, la posticipazione dell'insorgenza di sclerosi multipla, il miglioramento della cefalea mestruale, la riduzione del rischio di patologie mammarie benigne ma soprattutto del tumore dell'ovaio, dell'endometrio e del colon. Emerge pertanto che la terapia estroprogestinica, assunta a lungo termine, possa essere considerata una protezione valida per la donna nei confronti di un'ampia gamma di patologie a cui è fortemente esposta nell'arco della sua vita e che rappresenti dunque una terapia che può migliorarne la salute. Riguardo all'effetto causale dei contraccettivi orali sull'insorgenza di tumore ed in particolare di quello della mammella, utilizzando bassi dosaggi di estrogeni, non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio nelle donne utilizzatrici. Va tuttavia ricordato che l'assunzione di contraccettivo orale per più di cinque anni pare avere un ruolo sia causale che promuovente l'infezione da Papilloma Virus e conseguentemente l'insorgenza del tumore della cervice.

{ENG} Evidences have confirmed that benefits from oral contraceptives (OC) are greater than risks: abnormal menstrual bleeding, dysmenorrhea, premenstrual disorders, hyperandrogenic conditions, ovarian cysts, endometriosis, uterine myomas, pelvic inflammatory disease, benign breast diseases, but mainly cancer of the ovary, of the endometrium and of colon. Data from research disclose that long term oral contraceptives administration protect women from a large variety of diseases. No evidences exist in regards of a higher incidence of breast cancer in OC users. It seems however that the use of OC promotes a higher rate of HPV infections and of cervix cancer.

---

## INTRODUZIONE

L'obiettivo di questa review è fornire una visione globale sugli effetti dei contraccettivi orali e un update per la pratica clinica, in modo da garantire un adeguato counselling alle pazienti al momento della prescrizione di terapie estroprogestiniche. L'idea è valutare gli aspetti positivi delle terapie contraccettive, che non sempre sono ben conosciute e considerate nella pratica clinica ginecologica, dal momento che vengono utilizzate essenzialmente a scopo contraccettivo. Cercheremo quindi di illustrare i risvolti terapeutici delle terapie estroprogestiniche, valutando nello specifico sia i diversi benefici immediati, sia gli effetti positivi a lungo termine, andando anche a considerare il possibile rapporto con l'insorgenza di tumori, nel tentativo di chiarire al meglio le idee sulla pillola e sugli eventuali effetti negativi per la salute della donna.

Innanzitutto il contraccettivo orale non rappresenta per l'organismo un elemento di disturbo purché venga assunto in assenza di controindicazioni e diventa quindi fondamentale un'accurata anamnesi. La contraccezione dunque non è soltanto valida per i suoi benefici immediati e spesso risolutivi dei problemi della donna quali seborrea, dismenorrea, acne e irsutismo, ma diventano rilevanti i benefici nel lungo periodo,

in particolare di protezione da diverse neoplasie, prima fra tutte il carcinoma ovarico.

## EFFETTI BENEFICI NON CONTRACCETTIVI

Sin dalle prime formulazioni estroprogestiniche utilizzate negli anni 60 si sono evidenziati gli effetti aggiuntivi e caratteristici dei vari progestinici via via utilizzati, che hanno mostrato i molti effetti benefici delle pillole oltre al semplice effetto contraccettivo per cui sono nate[1]. È ben noto tuttavia che alcuni degli effetti positivi indotti dai progestinici vengono potenziati dalla componente estrogenica, ad esempio l'effetto antiandrogenico di alcuni progestinici si potenzia con dosaggi più alti di EE, per esempio i 30 mcg. Va precisato comunque che la riduzione del dosaggio della componente estrogenica ha portato ad una sempre migliore tollerabilità delle terapie contraccettive con una riduzione progressiva dei fastidiosi effetti collaterali, ma è stato solo dopo circa 50 anni dalle prime formulazioni estroprogestiniche uscite in commercio che sono state sviluppate le prime pillole con estradiolo valerato o micronizzato, quelle cioè con un impatto sul metabolismo epatico migliore, con una netta riduzione del rischio tromboembolico[1]. È evidente pertanto che a fronte di rischi sempre minori e ad un profilo di tollerabilità sempre



più alto, le terapie estroprogestiniche offrono un effetto contraccettivo con un indice di Pearl che è intorno allo 0,1% per le terapie assunte per os, in associazione a numerosi e rilevanti effetti benefici non contraccettivi ad alto valore terapeutico[1; 2]. Andiamo dunque a vedere quali sono.

» **Regolazione dei sanguinamenti uterini anomali:**

escludendo i casi che sottendono ad una patologia di tipo tumorale, indipendentemente dalla causa, i disordini mestruali, che sono estremamente comuni, possono determinare algie pelviche, anemia o in generale peggioramento della qualità di vita. Pertanto le terapie contraccettive sono state approvate dalla FDA nel trattamento dei disordini mestruali, che comprendono alterazioni della frequenza dei cicli (poli- e oligomenorrea), della quantità (ipermenorrea) e della durata (menorragia)[3]. Le preparazioni estroprogestiniche sono generalmente monofasiche e vengono assunte ciclicamente quindi con una pausa di 7 giorni ogni 21 di assunzione o con regimi estesi che prevedono solo 4 giorni di sosta dopo 24 di assunzione, garantendo in questo modo un'ulteriore inibizione sull'attività ovarica, o in maniera continua con una sosta periodica alla comparsa di spotting[4].

» **Dismenorrea:** il dolore associato alla mestruazione non correlato ad una causa secondaria è un evento alquanto frequente, con un'incidenza che sembra variare dal 30 al 90%, con un notevole impatto sulla qualità della vita della donna. La causa più comune di dismenorrea secondaria è l'endometriosi seguita dall'adenomiosi, tuttavia si associa anche a numerose condizioni quali infiammazioni pelviche, malformazioni mulleriane, retroversoflessione uterina fissa, fibromiomi uterini, polipi endometriali, cisti ovariche, presenza di dispositivi intrauterini, stenosi del canale cervicale e varicocele pelvico. Le combinazioni estroprogestiniche monofasiche vengono considerate la prima scelta nel trattamento della dismenorrea sia primaria che secondaria, meglio se assunte a cicli lunghi (3 scatole di fila con 7 giorni di sosta) o in assunzione continua[5]. A questo proposito va ricordato che proprio recentemente è stata immessa in commercio una preparazione di etnilestradiolo e levonorgestrel con il regime 84/7, che permette di mestruare ogni 3 mesi.

» **Segni e sintomi di iperandrogenismo (seborrea, acne, irsutismo, alopecia):** in generale le combinazioni estroprogestiniche sopprimono la produzione androgenica ovarica ed aumentano i livelli di SHBG (sex hormone binding globuline) riducendo la quota di androgeni liberi, cioè quelli biologicamente attivi. Ne consegue un calo dei livelli circolanti di androgeni ed una riduzione della loro azione negativa a livello delle ghiandole sebacee, dei follicoli piliferi e del cuoio capelluto[5,6]. L'effetto antiandrogenico dei contraccettivi orali va ricondotto alla componente progestinica, in particolare bisogna ricercarlo in alcune molecole come il ciproterone acetato, il dienogest, il drospireno-

ne ed il clormadinone acetato, che agiscono bloccando i recettori degli androgeni ed inibendo l'azione degli androgeni circolanti. Il progestinico con il maggior effetto antiandrogenico è il ciproterone acetato[6]. Oltre a migliorare i segni e i sintomi dell'iperandrogenismo, questi contraccettivi orali portano ad una normalizzazione della struttura ovarica e del volume ovarico nelle donne con PCOS, con una riduzione numerica dei follicoli[7,8]. Anche dopo la sospensione delle terapie contraccettive contenenti i suddetti progestinici, questi cambiamenti strutturali permangono in genere 4-6 mesi almeno ed è stato dimostrato un miglioramento del pattern del ciclo mestruale ed una maggiore probabilità di concepire se si ricerca la gravidanza[8,9].

» **Sindrome premenstruale (PMS):** soltanto con l'introduzione di contraccettivi orali contenenti drospirenone, caratterizzato da un potente effetto antimineralecorticoidico, si è osservato un miglioramento di tale sindrome, specialmente con il regime 24/4 che è stato riconosciuto dalla FDA come il trattamento più idoneo per la premenstrual dysphoric disorder (PMDD)[5,10,11].

» **Cisti ovariche:** esiste una protezione garantita dai contraccettivi orali sulla formazione dei follicoli ovarici e dei corpi lutei grazie alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio[12].

» **Endometriosi/adenomiosi:** le combinazioni estroprogestiniche, in particolare quelle contenenti alcuni tipi di progestinici, sono in grado di agire sul dolore pelvico generato dall'endometriosi[13]. Con tali indicazioni sono da preferire i regimi long-cycle che prevedono 80 giorni di assunzione continua di estroprogestinici monofasici[14] o in alternativa l'assunzione continua di progestinici come il dienogest al dosaggio di 2 mg/die. Il Royal College of Obstetrician Gynecologists raccomanda tuttavia la terapia estroprogestinica come prima scelta nel trattamento dei sintomi dell'endometriosi, considerata sicura, economica e valida alternativa alla terapia chirurgica[15]. Infatti queste terapie non soltanto sono in grado di controllare il sintomo dolore, ma impediscono l'aumento volumetrico delle lesioni endometrioidiche, soprattutto se l'assunzione è continuativa[16-18]. Sono terapie da considerarsi valide anche in donne operate di endometrioma, da iniziare anche subito dopo l'intervento chirurgico allo scopo di evitare recidive, successivi interventi e più che altro per preservare la funzionalità ovarica. Anche l'adenomiosi e i sintomi ad essa correlati come la dismenorrea e i sanguinamenti mestruali abbondanti, vengono influenzati positivamente dalle terapie estroprogestiniche[19].

» **Miomi:** il rischio di formazione di miomi uterini è notevolmente ridotto durante e dopo terapia estroprogestinica in maniera proporzionale alla durata della terapia[20]. Infatti nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale si osserva una riduzione fino al 70% del volume dei miomi e dopo interruzione della terapia,

se assunta per 7 anni o più, una riduzione volumetrica del 50%[21].

» **Malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease):** è stato dimostrato che le terapie contraccettive orali riducono il rischio di PID dal 50 al 60%[22], consentendo una riduzione dei giorni di ospedalizzazione, degli interventi chirurgici, dell'incidenza di gravidanze ectopiche e di infertilità[23]. Inoltre recenti evidenze dimostrerebbero che la PID insorta durante terapia estroprogestinica mostra un quadro infiammatorio meno severo rispetto ai controlli[10]. La ragione di questa protezione non è stata ancora chiarita, ma sembrerebbe legata all'ispessimento del muco cervicale ed all'aumento della sua viscosità, che limita il passaggio nell'utero e nelle tube dei batteri trasportati dagli spermatozoi e alla riduzione della quantità del flusso mestruale che limita il movimento dei batteri nelle tube.

» **Artrite reumatoide:** è stato dimostrato che le terapie estroprogestiniche riducono il rischio di incidenza di artrite reumatoide del 30%[24]; nelle donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali per più di 5 anni, il rischio relativo di sviluppare una forma severa di tale patologia è 0,10[25]. Appare tuttavia evidente come non sia in grado di influenzare la prognosi a lungo termine della malattia[26].

» **Sclerosi multipla:** di recente è stato riportato che l'età d'insorgenza dei primi sintomi della sclerosi multipla è significativamente maggiore nelle donne che assumono terapia contraccettiva rispetto alle non utilizzatrici (insorgenza a 33 anni versus 31). L'età di insorgenza è tanto più alta quanto maggiore è la durata dell'assunzione della terapia estroprogestinica[27].

» **Cefalea mestruale:** il razionale per cui la terapia ormonale riduca l'emicrania senza aura associata alla ciclicità mestruale è la riduzione degli sbalzi ormonali o la completa eliminazione di questi ultimi. In modo particolare questo si verifica eliminando i 7 giorni di sospensione del contraccettivo orale, quindi va preferita un regime continuo o long-cycle (assunzione continua per 80 giorni)[28,29].

» **Turbe della voce:** le corde vocali hanno una struttura ormonale-dipendente, pertanto negli stati di iperandrogenismo l'utilizzo di estroprogestinici con caratteristiche antiandrogeniche può determinare un miglioramento del timbro vocale. Anche in menopausa, quando si osserva una riduzione degli estrogeni con un iperandrogenismo relativo, l'assunzione di terapia estroprogestinica può rivelarsi utile per il suo effetto protettivo sulle corde vocali [30].

» **Asma:** recenti studi hanno dimostrato che l'utilizzo del contraccettivo orale riduce la sintomatologia asmatica [31]

» **Patologie mammarie benigne:** numerosi studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di patologie mammarie benigne nelle donne che assumono contraccettivi orali rispetto alle non utilizzatrici. La riduzione del rischio di tali patologie è statisticamente significativa e proporzionale alla durata della terapia assunta precedentemente alla prima gravidanza portata a termine[22]. In uno studio condotto su 46 000 donne in giovane età, trattate con EE e progestinici 19nor-testosterone derivati, è stata dimostrata la riduzione di incidenza di fibroadenomi[32]. Un altro studio ha osservato la riduzione di incidenza di malattia fibrocistica e fibroadenomi clinicamente riscontrabili, con una riduzione del rischio proporzionale alla durata della terapia; il regime in continua ha evidenziato i rischi di incidenza più bassi, mentre è stato evidenziato che l'effetto protettivo viene meno a un anno dalla sospensione della terapia[33].

» Inoltre l'assunzione della pillola in regime continuo per più di 8 anni è stato associato ad una minor prevalenza di iperplasia duttale mammaria[33]. Rimane tuttavia di fondamentale importanza nella pratica clinica l'esecuzione di un'ecografia della mammella ogni 2 anni.

Sono dunque numerosissimi i possibili effetti benefici delle terapie estroprogestiniche, ma vanno accuratamente valutate, tramite un'accurata anamnesi, tutte le possibili controindicazioni.

Malattie tromboemboliche in atto o pregresse	Cefalea grave con aura	Epilessia-Corea-Polineuriti
Arteriopatie e flebopatie infiammatorie o degenerative	Iperensione	Glaucoma
Epatopatie in atto o pregresse	Storia di colestasi in gravidanza	Otosclerosi
Ipercolesterolemia-Ipertrigliceridemia	Lupus eritematoso sistemico	Età vicino al menarca (<2 anni)
Iperbilirubinemia congenita-porfiria	Anemia a cellule falciformi	Età oltre i 35-40 anni nelle pazienti fumatrici, ipertese, diabetiche, dislipidemiche
Nefropatie ipertensive in atto o pregresse	Tumori maligni	Associazione dell'obesità con tabagismo e ipercolesterolemia
Cardiopatie gravi valvolari o coronariche	Metrorragie di natura non accertata	Psicosi in atto o pregresse
Diabete clinico o potenziale	Gravidanza e allattamento	Nevrosi in atto o pregresse

Tabella 1. Controindicazioni o condizioni di rischio per l'uso della pillola (modificato da 'Ginecologia e Ostetricia' di Pescetto G. et al)

**ESTROPROGESTINICI E RISCHIO ONCOLOGICO**  
Vediamo ora nel dettaglio l'effetto protettivo dei contraccettivi orali su due forme tumorali frequenti e pericolose per la donna e cioè il tumore dell'ovaio e il tumore dell'endometrio. Analizzeremo poi l'effetto sulla mammella e sulle altre forme neoplastiche.

#### *Tumore dell'ovaio*

La riduzione del rischio di tumore ovarico rappresenta uno dei maggiori benefici della terapia contraccettiva orale. Nel 2008 tutto il mondo della onco-ginecologia ha confermato all'unanimità una significativa riduzione del rischio di tumore dell'ovaio nelle utilizzatrici di contraccettivo orale[34]. In quell'anno è stata infatti pubblicata un'importante metanalisi che conteneva i dati di numerosi e validi articoli e raccoglieva 45 diversi studi che andremo ad analizzare[35]. Numerosi sono i meccanismi che teoricamente potrebbero essere alla base della cancerogenesi ovarica e ciascuno di questi potrebbe essere influenzato dalle terapie estroprogestiniche. L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è che l'ovulazione determini ripetuti microtraumi sulla superficie epiteliale ovarica, di conseguenza la proliferazione cellulare continua potrebbe degenerare in un danno del DNA non riconosciuto e riparato correttamente[36]: le terapie contraccettive che inibiscono l'ovulazione sono di conseguenza preventive su questo tipo di danno e quindi protettive. Va comunque precisato che nelle multipare, che quindi hanno avuto meno cicli ovulatori rispetto ad altre donne o nelle donne con patologie anovulatorie come la PCOS, non si osserva la stessa riduzione del rischio di tumore dell'ovaio pari a quello delle utilizzatrici di terapia contraccettiva[37]. Un'altra ipotesi è che possano essere gli alti livelli di gonadotropine, che agiscono a livello della superficie epiteliale ovarica, a causare una trasformazione maligna[38]: certamente le terapie contraccettive inibiscono gli alti livelli di gonadotropine, spiegandone l'effetto protettivo sul tumore ovarico. Inoltre il rialzo dei livelli di gonadotropine in menopausa spiegherebbe la più alta incidenza del tumore ovarico nell'età avanzata, ma non chiarirebbe invece il ruolo protettivo dell'allattamento, dal momento che in questa fase si osserva un incremento dell'FSH[39, 40]. L'ipotesi ormonale presuppone un effetto protettivo da parte degli ormoni ovarici e del progesterone in particolare, che avrebbe un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule epiteliali della superficie ovarica poste in coltura di donne in pre-menopausa e post-menopausa[41]. In un trial randomizzato controllato su scimmie è stato dimostrato che il levonorgestrel induce apoptosi nelle cellule epiteliali ovariche[42]: questi dati dimostrano che l'esposizione ad alti livelli di progesterone durante la gravidanza o durante terapia estroprogestinica, determina una 'pulizia' delle cellule epiteliali della superficie ovarica che contengano DNA danneggiato grazie ad una promozione del meccanismo di apoptosi. Recentemente è stata avanzata una nuova teoria riguardante il possibile sviluppo di cellule cancerose dell'ovaio a partire da cellule precursori derivanti dai dotti mulleriani. Da questa struttura si originano infatti le tube, l'utero, la cervice e la parte superiore della vagina attraverso la regolazione mediata dai geni HOX[43].

Le terapie contraccettive potrebbero interferire con i meccanismi di cancerogenesi attraverso numerosi meccanismi, ad esempio bloccando la trasformazione dell'epitelio endome-

triale e tubarico e riducendo il rischio che queste cellule trasformate, derivanti dai dotti mulleriani, possano insinuarsi a livello ovarico determinando la neoplasia. Probabilmente sono numerosi i meccanismi che si sovrappongono nella carcinogenesi del tumore ovarico e nessuna di queste teorie da sola è in grado di spiegare completamente l'epidemiologia di tale tumore. Certamente anche gli estroprogestinici agiranno in senso protettivo mediante numerosi meccanismi. Sin dal 1970 è stato discusso un possibile effetto positivo dei contraccettivi orali sulla riduzione del rischio di tumore ovarico e successivamente moltissimi studi hanno concordato questa teoria. Un'importante metanalisi del 2008[35], che concordava con le precedenti metanalisi e che includeva 45 studi pubblicati dal 2006, ha analizzato 23 257 casi e 87 303 controlli, confermando una significativa riduzione del rischio relativo di tumore ovarico nelle utilizzatrici di terapia estroprogestinica. È stata inoltre osservata una correlazione tra riduzione del rischio relativo e durata della terapia, calcolato del 20% ogni 5 anni di terapia[35].

Tra i fattori confondenti più determinanti, in grado di influenzare l'insorgenza di tumore ovarico, vi sono l'allattamento e la parità ed è quindi importante comprendere se questi possano inficiare l'effetto protettivo dei contraccettivi[44, 45]: ad oggi la maggior parte degli studi non ha evidenziato differenze dipendenti da questi fattori riproduttivi. Inoltre nella metanalisi sopracitata, che considerava fattori di rischio per tumore ovarico quali l'etnia, il BMI, il fumo, non si osservavano differenze riguardo alla riduzione del rischio relativo di tumore assumendo la terapia contraccettiva, fatta eccezione per l'età avanzata al momento della diagnosi e lo stato menopausale[35]. Quindi la terapia contraccettiva ridurrebbe il rischio di insorgenza del tumore ovarico in modo pressoché indipendente sia dai fattori protettivi che dai quelli promuoventi.

L'incidenza del tumore ovarico aumenta con l'aumentare dell'età con un picco a 70 anni. La terapia contraccettiva assunta durante l'età fertile, riducendo il rischio di insorgenza del tumore, ha evidentemente un effetto prolungato nel tempo, infatti lo studio di Beral del 2008 ha mostrato un effetto protettivo che inizia a ridursi lentamente dopo 10 anni dalla sospensione ma si prolunga anche oltre i 20-30 anni dall'interruzione della terapia. Certamente è cruciale che l'effetto protettivo si prolunghi in epoca menopausale, essendo il periodo in cui la donna è più a rischio. Il più importante fattore in grado di determinare la durata dell'effetto protettivo è la durata del periodo di assunzione del contraccettivo, essendo uno dei pochi fattori in grado di interferire con la riduzione del rischio relativo di tumore nelle utilizzatrici di terapia[35]: se infatti in epoca pre-menopausale la riduzione del RR è del 27% ogni 5 anni di terapia, in epoca post-menopausale è del 16%. Va ricordato tuttavia che alcuni studi non hanno evidenziato il prolungamento dell'effetto protettivo in epoca post-menopausale o comunque solo in una piccola percentuale di casi[46, 47].

La riduzione del rischio è simile per i quattro principali istotipi di tumori epiteliali (sieroso, endometrioidico, mucinoso, a cellule chiare), ma non cambia per i tumori a cellule germinali[10]. Considerando la diversa epidemiologia, è ragionevole pensare inoltre che l'utilizzo del contraccettivo orale riduca in misura minore il rischio di tumore mucinoso invasivo [48, 49]. Gli stessi risultati vengono confermati dalla metanalisi di Beral e

mostrano una riduzione del rischio superiore al 20% dopo 5 anni di terapia per carcinoma sieroso ed endometriode, ma una riduzione di solo il 12% per il tumore mucinoso. L'effetto protettivo della terapia estroprogestinica contraccettiva si esercita anche sui tumori ovarici borderline che insorgono generalmente in età più giovanile rispetto ai tumori invasivi [48, 50, 51], anche se non è ancora chiaro quale sia il grado di efficacia. La metanalisi di Beral ha confermato comunque un effetto protettivo dei contraccettivi orali simile sia sui tumori sierosi invasivi sia sui borderline, anche se i risultati non sono altamente significativi.

Nella metanalisi del 2008 di Beral, che comprendeva studi che includono donne tra i 50 e i 70 anni, solo il 20% delle pazienti con tumore ovarico aveva utilizzato il contraccettivo orale nei precedenti 10 anni [35]. Andando a valutare la composizione dei contraccettivi orali, la maggior parte degli studi inclusi nella metanalisi confrontava la differenza tra formulazioni contenenti dosaggi maggiori di 50 mcg di etinilestradiolo (EE) (o dosi equivalenti di mestranolo) con dosaggi più bassi, facendo quindi un excursus sull'effetto protettivo dei contraccettivi orali dagli anni 60 agli anni 80: è emerso un rischio relativo comparabile di 0.52-0.55, pertanto la riduzione progressiva del dosaggio di EE in 30 anni di progressi non ha comunque indebolito l'effetto protettivo. Va detto tuttavia che questi dati non riguardano i dosaggi di EE inferiori ai 35 mcg, che sono stati commercializzati dopo gli anni 80 [35]; solo 4 studi hanno indagato gli effetti delle formulazioni con dosaggi inferiori ai 35 mcg, ma non sono emerse differenze nella riduzione del rischio di neoplasia ovarica rispetto a formulazioni con alti dosaggi [52, 53, 54]. La valutazione sul ruolo della componente progestinica è resa complicata dalla larga varietà dei componenti utilizzati e dall'assenza di una chiara classificazione sulla potenza dei progestinici. I risultati più recenti sono divergenti, infatti mentre alcuni studi hanno riscontrato una paragonabile riduzione del rischio indipendentemente dal tipo di progestinico [55], altri hanno evidenziato una protezione più forte utilizzando formulazioni con progestinici più potenti [53, 56]. In conclusione, limitatamente al numero ridotto di soggetti inclusi in questi studi, possiamo affermare che l'effetto protettivo delle terapie estroprogestiniche viene mantenuto anche con dosaggi di EE inferiori a 35 µg.

Le donne con aumentato rischio di tumore ovarico, in particolare le portatrici della mutazione BRCA 1 e 2, rappresentano un target importante per la protezione conferita dalle terapie estroprogestiniche. Dal 1998 sono stati condotti 6 studi sull'utilizzo dei contraccettivi orali nelle donne portatrici della mutazione BRCA e soltanto uno di questi non ha confermato un effetto protettivo su questo gruppo di pazienti [57]. Si trattava di uno studio caso-controllo su donne ebreë, in cui è stato dimostrato un effetto protettivo delle terapie contraccettive sulla popolazione generale, ma non nelle donne portatrici della mutazione BRCA. Tutti gli altri cinque studi caso-controllo hanno mostrato una riduzione del rischio di tumore ovarico nelle utilizzatrici di contraccettivo orale e portatrici della mutazione BRCA 1 e 2 [58-62]. In particolare lo studio di McLaughlin, che includeva 670 donne portatrici della mutazione BRCA 1 e 128 donne portatrici della mutazione BRCA 2, mostrava una notevole riduzione del rischio di tumore ovarico in questo gruppo di pazienti con una OR di 0.53 (CI 95%:0.43-0.66).

In conclusione le donne con aumentato rischio genetico di tumore ovarico, che non stiano cercando la gravidanza o che non accettino l'annessiectomia bilaterale profilattica, beneficiano notevolmente dell'effetto protettivo delle terapie contraccettive, in particolare per le portatrici della mutazione BRCA 1.

In conclusione l'uso dei contraccettivi orali ha un significativo effetto protettivo sulla riduzione del rischio di tumore ovarico e questa riduzione è dipendente dalla durata del suo utilizzo. In particolare dopo 10 anni di terapia si ha una riduzione del rischio dell'80% e la riduzione del rischio relativo è del 6% per ogni anno di assunzione di terapia contraccettiva [63]. Non è stato appurato con certezza quale sia il meccanismo d'azione principale, ma il più importante pare essere l'inibizione dell'ovulazione, in associazione all'abbattimento dei livelli delle gonadotropine. La riduzione del rischio relativo di tumore dell'ovaio viene inoltre mantenuto per decenni dopo la sospensione della terapia, ma sembra comunque ridursi nella post-menopausa. La riduzione del rischio di tumore ovarico riguarda vari istotipi ad eccezione del tumore mucinoso e del tumore a cellule germinali. I dati disponibili confermano l'effetto protettivo anche per dosaggi di EE inferiori a 35 mcg. Dati recenti inoltre dimostrano che le terapie contraccettive estroprogestiniche sono valide come prevenzione primaria nei casi di tumore ovarico familiare, come nei casi di mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2, in particolare si è osservata una forte protezione nell'assunzione prolungata oltre i 6 anni [64]. Anche nelle donne con endometriosi, che presentano un rischio aumentato di tumore ovarico rispetto alla popolazione generale, si è osservata una riduzione del rischio nei casi di utilizzo di terapie contraccettive estroprogestiniche per più di 10 anni [65].

#### *Iperplasia endometriale/tumore dell'endometrio*

Le donne che utilizzano terapie estroprogestiniche mostrano una riduzione del rischio di tumore endometriale del 50% circa rispetto alle non utilizzatrici dopo un solo anno di terapia. Questo effetto protettivo aumenta all'aumentare del periodo di assunzione della terapia e persiste per più di 20 anni dall'interruzione [10, 66]. Nel 2006 negli USA sono stati diagnosticati 41.000 nuovi casi di tumore dell'endometrio. Vengono riconosciuti due principali tipi istopatologici di tumore: quelli estrogeno-dipendenti di tipo I (endometriode) comprendenti il 70-80% dei casi e quelli non estrogeno-dipendenti di tipo II (come i papillari sierosi e a cellule chiare). Riguardo all'effetto determinato dalle terapie estroprogestiniche sulle cellule endometriali, gli estrogeni stimolano la divisione cellulare, mentre i progestinici bloccano tale effetto. In particolare durante terapia contraccettiva orale viene modificato il pattern proliferativo e secretivo fino ad una sorta di atrofizzazione del tessuto endometriale; viene inoltre modificato il rapporto tra tessuto ghiandolare e tessuto stromale, cambiano i fattori stromali, l'architettura strutturale del tessuto, la cellularità ghiandolare, la componente citoplasmatica cellulare, l'attività mitotica, l'angiogenesi tumorale [67-69]. Tutti questi cambiamenti agiscono favorevolmente nel ridurre il rischio di tumore dell'endometrio.

Una delle prime review che valutava l'associazione tra tumore dell'endometrio ed utilizzo di terapie contraccettive è stato pubblicato nel 1995 [70] e comprendeva 13 studi caso-con-

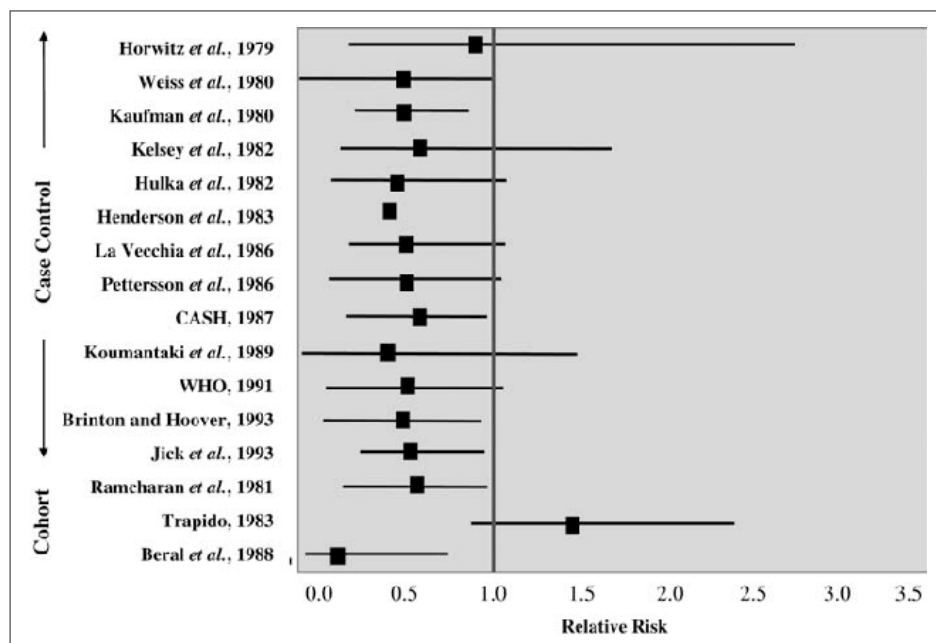


Figura 1. Effetto dell'utilizzo dei contraccettivi orali sul rischio di tumore dell'endometrio (adattato da Grimes and Economy, 1995)

trollo (Fig. 1). Soltanto uno studio di coorte del 1983 [71] ha riscontrato un modesto e non significativo aumento del rischio di tumore dell'endometrio, ma nello studio venivano utilizzate delle preparazioni sequenziali con alti dosaggi di EE (superiori a 100 mcg) in combinazione a basse dosi di progestinici, non più disponibili in commercio da oltre vent'anni. Altri due studi di coorte riportavano invece un significativo effetto protettivo (Fig. 1) delle terapie contraccettive nella prevenzione del tumore dell'endometrio [72, 73]. Uno fra i più importanti studi di coorte, che includeva un largo numero di pazienti, è il RCGP Oral Contraception Study [73], che ha evidenziato una riduzione del rischio nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva dell'80% rispetto alle non utilizzatrici (RR 0,2; 95% CI: 0,0-0,7). Un altro studio condotto su una coorte di 46 000 donne, seguite in follow up per 38 anni [74], ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa di tumore dell'endometrio nelle donne utilizzatrici di terapia contraccettiva rispetto alle non utilizzatrici, con un RR di 0,58 (95% CI: 0,42-0,79), con un'incidenza di 11,3:100.000 donne nelle utilizzatrici contro 19,53:100.000 nelle non utilizzatrici (con correzioni in base a età, parità, fumo, stato sociale). Inoltre il rischio è risultato dipendente dalla durata dell'assunzione di terapia estroprogestinica, ovvero più basso nelle donne che la avevano assunta per periodi più lunghi. Dal momento che soltanto 566 donne avevano utilizzato formulazioni contenenti dosaggi superiori ai 50 mcg di EE, questo studio non chiarisce se la riduzione del rischio sia dipendente dalla potenza del contraccettivo. Lo studio della WHO [75] classificava le terapie contraccettive utilizzate in base al dosaggio di EE rapportato alla potenza del progestinico, evidenziando che il rischio non era correlato alla scelta di utilizzare alti o bassi dosaggi di EE (OR 0,59; 95% CI: 0,26-1,30), ma che un'importante riduzione del rischio si otteneva con alti dosaggi di progestinico (OR 0,21; 95% CI: 0,05-0,84).

Nel Cancer and Steroid Hormone Study [76, 77], che aveva posto particolare attenzione alla potenza ormonale, confrontando le non utilizzatrici di terapia contraccettiva con le utilizzatrici e distinguendo tra utilizzo di progestinici forti e deboli, si osser-

vava una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio significativa (OR 0,21; 95% CI: 0,10-0,43 e OR 0,39; 0,25-0,60), ma per le donne con BMI superiore a 22 solo i progestinici forti conferivano l'effetto protettivo (OR 0,31; 95% CI: 0,11-0,92). In uno studio caso-controllo svedese, che comprendeva un'ampia popolazione di donne [78], l'utilizzo di contraccettivo con progestinico a dosaggio alto, medio o basso riduceva il rischio di tumore dell'endometrio in modo significativo solo per concentrazioni alte o medie (OR corretto 0,7; 95% CI: 0,5-0,9). Questo effetto protettivo era simile per tutti i gradi di differenziazione e di invasività del tumore. Dal momento che il campione comprendeva solo donne in post-menopausa tra i 50 e 74 anni, era stato considerato se l'eventuale utilizzo di terapie ormonali sostitutive potesse modificare l'effetto protettivo conferito dalle terapie contraccettive, ma non si è osservato tale riscontro. La riduzione del rischio era misurabile dopo 3 anni di utilizzo di terapia estroprogestinica (OR 0,5; 95% CI: 0,3-0,7) ed aumentava al progredire dell'assunzione della terapia, raggiungendo un riduzione del rischio dell'80% dopo 10 anni di assunzione (OR 0,2; 0,1-0,4) e, come nello studio CASH, con un effetto protettivo che persisteva per 15-20 anni dopo l'interruzione della terapia estroprogestinica. Risultati del tutto simili sono stati riscontrati in un altro studio caso-controllo [79]: la riduzione del rischio era paragonabile per tutte le formulazioni contraccettive utilizzate, con OR corretto di 0,36; 95% CI: 0,28-0,45, comprese quelle a bassi dosaggi di progestinici. L'effetto protettivo iniziava dopo 5 anni di utilizzo, incrementava all'aumentare del tempo di utilizzo, raggiungendo il 75% di riduzione del rischio dopo 10 anni di terapia, con una persistenza di efficacia anche superiore a 10 anni dopo la sospensione. Dati del tutto sovrapponibili sono stati osservati in uno studio caso-controllo cinese [80]: il rischio di tumore dell'endometrio nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva si riduceva rispetto alle non utilizzatrici con una OR di 0,75; 95% CI 0,60-0,93, con un effetto protettivo che aumentava in base alla durata di assunzione ed una persistenza di efficacia di 25 anni dopo la sospensione. Una update del 2006 dell'Oxford FPA, che ha seguito 17 032 donne e

77 casi di tumore dell'endometrio, ha mostrato una riduzione del rischio del 50% nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva (RR=0,1; 95% CI: 0,0-0,4) ed un effetto protettivo che durava più di 20 anni dopo la sospensione[81]. La maggior parte degli studi considerati sino ad ora ha evidenziato una dipendenza dell'effetto protettivo delle formulazioni estroprogestiniche sul tumore dell'endometrio legata al tempo di utilizzo delle stesse. Una metanalisi sistematica[82], che includeva 10 studi caso-controllo ed uno studio di coorte del RCGP[73], ha calcolato una riduzione significativa del rischio con RR 0,44, 0,33, 0,28 dopo 4, 8, 12 anni di terapia contraccettiva rispettivamente, con una correzione effettuata in base all'età, al BMI, alla parità e all'uso di terapia ormonale sostitutiva ed ha osservato dunque un trend di riduzione del rischio altamente significativo all'aumentare del tempo di assunzione. Nella stessa metanalisi è stata verificata una persistenza dell'efficacia protettiva per 20 anni dopo la sospensione del contraccettivo con una riduzione del rischio attorno al 50% (RR 0,33, 0,41, 0,51 dopo 5, 10, 20 anni dalla sospensione): questo effetto protettivo prolungato si protrae quindi fino alla menopausa, in un'epoca in cui il rischio di tumore dell'endometrio è maggiore.

Nonostante i numerosi studi abbiano corretto i risultati ottenuti in base a fattori confondenti quali l'età, la storia familiare, il BMI, la parità e il fumo, sono comunque limitati da un numero ristretto del campione studiato[83]. In base ai dati attualmente disponibili pare comunque che tali fattori abbiano una scarsa influenza sui risultati.

In pratica quindi più di 15 studi caso-controllo e 4 studi di coorte hanno dimostrato una riduzione del rischio di tumore dell'endometrio del 50% circa nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva. Nella maggior parte di questi studi l'effetto protettivo si protrae per più di 20 anni dopo la sospensione di tale terapia e l'effetto protettivo è maggiore all'aumentare della durata del periodo di assunzione. Gli effetti benefici sono indipendenti dal tipo di formulazione estroprogestinica, anche se nei pazienti che presentano maggiori fattori di rischio per tumore dell'endometrio, le formulazioni con progestinici a maggior potenza sembrano essere più efficaci. È rilevante notare

che l'effetto protettivo sull'iperplasia endometriale, tipica delle donne con PCOS, può essere facilmente prevenuta mediante l'utilizzo di contraccettivi orali grazie all'effetto progestogenico della componente progestinica, che agisce atrofizzando l'endometrio. Infatti la riduzione del rischio arriva fino all'80% nei casi di utilizzo di contraccettivi con progestinici fortemente progestogenici[84] e il successivo utilizzo di terapie ormonali sostitutive non modifica l'effetto protettivo a lungo termine.

#### *Tumore della mammella*

Rappresenta il tumore più diffuso nella popolazione femminile in tutto il mondo con un'incidenza di 1/8. È una malattia multifattoriale. I maggiori fattori di rischio con un aumento del rischio relativo di più di 4 volte sono la familiarità, un'aumentata densità della mammella, una precedente diagnosi di iperplasia atipica e la radioterapia del torace. Altri fattori come gli ormoni endogeni ed esogeni aumentano lievemente il rischio[85]. Con l'aumento progressivo dell'età della prima gravidanza nel mondo occidentale si è largamente diffuso l'utilizzo del contraccettivo orale, che viene progressivamente assunto per un numero sempre maggiore di anni.

Studi sperimentali suggeriscono che gli estrogeni possano avere un ruolo nello sviluppo e nella crescita del tumore della mammella. Gli estrogeni promuovono lo sviluppo del tumore mammario nei topi ed esercitano effetti proliferativi sia diretti che indiretti in coltura. Il ruolo dei progestinici è più controverso anche se recenti pubblicazioni [86] suggeriscono che sarebbero invece queste molecole ad avere un effetto proliferativo, legandosi a diversi recettori steroidei ed essendo convertiti in metaboliti con proprietà differenti, che potrebbero spiegare i numerosi effetti del progesterone sul tessuto mammario.

Riportiamo di seguito due metanalisi ed alcuni studi osservazionali che indagano l'associazione tra utilizzo di estroprogestinici e tumore della mammella. La metanalisi del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [88], che univa 54 studi di 25 paesi, affermava che l'utilizzo corrente o recente, piuttosto che l'utilizzo prolungato, di estroprogestinici potesse determinare un piccolo aumento del rischio relativo di carcino-

Studi	Numeri		RR	95%CI
	Casi	Controlli		
Oxford meta-analysis (CGHFBC, 1996)	53 297	100 239	Current/recent users: 1.24	1.15-1.33
Nurses' (cohort) (Hankinson et al., 1997)	3383		1.11 >5 years use 0.96	0.94-1.32 0.65-1.43
RCGP (cohort) (Hannaford et al., 2007)	46 000 (744 000 women-years)		0.98	0.87-1.10
Oxford Family Planning (cohort) (Vessey and Painter, 2006)	17 032		1.0	0.8-1.1
Women's CARE (Marchbanks et al., 2002)	4575	4682	1.0	0.8-1.1
Women's Lifestyle and Health study (cohort) (Kumle et al., 2002)	103 027		Former users: 1.2 Current/recent users: 1.6	1.1-1.4 1.2-2.0
Mayo Clinic (meta-analysis) (Kahlenborn et al., 2006)	Premenopausal breast cancer		Ever users: 1.19	1.09-1.29

Tabella 2. Effetti dell'utilizzo del contraccettivo orale sul rischio di tumore alla mammella (modificato da Cibula et al. 2010[87])

ma mammario, che scompare dopo 10 anni dall'interruzione. Questo potrebbe suggerire un effetto promoter della terapia contraccettiva ormonale su lesioni della mammella preesistenti o un bias nella selezione delle donne del campione. Il rischio relativo aumentava se la terapia contraccettiva veniva iniziata prima dei 20 anni. Inoltre i tumori che venivano evidenziati avevano una buona prognosi, essendo istologicamente ben differenziati[88]. In seguito altre pubblicazioni hanno confermato che l'utilizzo di terapia estroprogestiniche non aumentava o determinava un piccolo aumento del rischio di tumore al seno. Il Nurses' Health study ha riportato 3383 casi di tumore della mammella con un follow-up di 1.6 milioni di persone all'anno[89]. Sono state arruolate donne di età compresa tra i 30 e i 55 anni, di cui il 6% in terapia estroprogestinica, il 40% che la aveva utilizzata in passato e il 54% che non l'aveva mai assunta. Gli autori non hanno osservato un aumento del rischio nell'intera popolazione di donne, in coloro che avevano utilizzato il contraccettivo per più di 10 anni, in un sottogruppo di donne di età inferiore ai 45 anni o nelle donne che lo avevano utilizzato per più di 5 anni[89]. Il Royal College of General Practitioners' (RCGP) che aveva reclutato 46 000 donne sin dal 1968[90], non ha evidenziato un aumento del rischio di tumore della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivo orale: il 75% di esse aveva utilizzato un dosaggio di EE di 50 mcg e il 63% di esse aveva meno di 30 anni quando aveva iniziato ad assumere la pillola[90]. In modo analogo nello studio dell'Oxford Family Planning Association (FPA), che includeva 17 032 donne tra i 25 e i 39 anni tra il 1968 e il 1974, non si è osservato nessun incremento del rischio relativo[91]. Lo studio della Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE) non ha osservato nessun aumento del rischio relativo di tumore della mammella in tutte le coorti studiate[92]: in più di 2500 donne che avevano iniziato la terapia contraccettiva prima dei 20 anni non è stato osservato un incremento del rischio relativo. Va precisato che in questo studio la maggior parte delle donne ha utilizzato formulazioni estroprogestiniche più recenti rispetto a quelle utilizzate negli studi della Oxford metanalisi, particolare che avrebbe potuto spiegare eventuali differenze nei risultati. Inoltre è stata evidenziata una piccola ma significativa riduzione del rischio relativo di tumore della mammella in donne tra i 45 e i 64 anni, che hanno sempre utilizzato il contraccettivo orale[92]. In uno studio complementare al precedente è emerso un aumento del rischio di tumore della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivo orale che avevano avuto un menarca precoce, infertilità, primo figlio in età avanzata e una parente di I grado affetta. Un rischio aumentato esisteva anche in quelle donne che assumevano l'estroprogestinico per indicazioni diverse dalla contraccezione, come la dismenorrea, le irregolarità mestruali, l'endometriosi, condizioni che potrebbero suggerire che questa tipologia di pazienti possano essere predisposte alla malattia. Lo studio Women's Lifestyle and Health ha osservato un aumento del rischio nelle donne che avevano utilizzato la terapia contraccettiva per più di 5 anni[93]: in questo studio sono state arruolate 103 027 donne tra il 1991 e il 1999 in Norvegia e in Svezia ed è stato evidenziato un piccolo incremento del rischio nelle donne che utilizzavano l'estroprogestinico, in quelle che lo avevano utilizzato recentemente e nelle donne che lo utilizzavano per la prima volta. Il rischio relativo di tumore

della mammella prima della prima gravidanza portata a termine e sotto i 20 anni d'età non correlava con l'utilizzo o meno del contraccettivo orale[93]. Una metanalisi che raccoglieva 34 studi, pubblicata nel 2006[94], che ha valutato il rischio di tumore della mammella nelle donne in pre-menopausa, ha evidenziato nelle donne multipare che avevano utilizzato il contraccettivo orale prima della prima gravidanza portata a termine un OR di 1,44 (95% CI: 1,28-1,62), più alta rispetto alle donne che avevano iniziato ad assumerlo dopo la nascita del primo figlio. Un utilizzo superiore ai 4 anni prima della prima gravidanza portata a termine aumentava ulteriormente il rischio con un OR di 1,52 (95% CI 1,26-1,82). Le nullipare tuttavia non mostravano un rischio aumentato all'aumentare degli anni di assunzione. Questo studio suggerisce quindi un possibile ruolo della gravidanza nella slatentizzazione di lesioni della mammella promosse dalle terapie estroprogestiniche[94]. In tutti gli studi riportati il tasso di mortalità per tumore della mammella, diagnosticato nelle donne che utilizzavano il contraccettivo, era più basso o uguale alle non utilizzatrici, in quanto si trattava di tumori ben differenziati. Solo pochi studi imputano alle terapie estroprogestiniche un ruolo nella patogenesi del tumore della mammella: fra i vari istotipi non sono state evidenziate grandi differenze, in particolare tra i sottotipi duttali o lobulari. In conclusione, gli unici fattori predittivi che possono aumentare il rischio di tumore della mammella nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale sono un lungo utilizzo prima della prima gravidanza portata a termine o la giovane età. Tuttavia il clinico deve valutare tutte le specifiche condizioni che possano associarsi ad un aumentato rischio di tumore della mammella prima di prescrivere una terapia contraccettiva, che potrebbe aumentare questo rischio di base già maggiore. Andiamo quindi a valutarle.

Numerosi studi documentano un effetto protettivo delle terapie estroprogestiniche sulle patologie benigne della mammella come i fibroadenomi e la malattia fibrocistica, con un'efficacia tanto maggiore quanto più è lungo il periodo di assunzione[95], ma ovviamente in assenza di cellule atipiche sulle quali la terapia perde il suo effetto protettivo: infatti il progestinico potrebbe avere un effetto mutageno sulle cellule atipiche trasformate ed uno antiproliferativo sulle cellule normali non trasformate. Quindi è controindicato prescrivere la pillola in caso di malattia fibrocistica associata a lesioni proliferative. L'effetto delle terapie contraccettive sulle donne con familiarità per tumore della mammella, in particolare nel caso di un parente di I o II grado affetto, rimane controverso. Nel 2001 il Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [96] ha raccolto i dati di 54 studi che coinvolgevano donne con parenti di I grado affetti da tumore mammario (58 209 donne con tumore della mammella e 101 986 senza il tumore), dimostrando che il rischio relativo di tumore della mammella aumenta se esiste familiarità, ma che l'utilizzo del contraccettivo non altera questo rischio. Anche in donne sotto i 50 anni con una parente affetta, il RR di insorgenza del tumore era simile nelle donne che avevano utilizzato il contraccettivo orale nei precedenti 10 anni ed in quelle che non lo avevano assunto[96]. Anche nello studio Nurses' Health non sono state osservate associazioni tra l'utilizzo del contraccettivo orale e la storia familiare di tumore della mammella[97]. Numerosi recenti studi mostrano dati discordanti sul rischio relativo di tumore della mammella nelle

donne con mutazione BRCA 1/2 che assumono il contraccettivo orale. Per altro questi studi presentano numerosi limiti: sono per la maggior parte retrospettivi, le informazioni non sono precise, talvolta nei controlli non era effettivamente presente la mutazione, il numero dei casi è molto limitato, inoltre numerose sono le donne che hanno scelto di sottoporsi alla mastectomia profilattica durante il follow-up. Nella maggior parte degli studi pubblicati si osserva un lieve o moderato incremento del rischio relativo nelle donne che utilizzano il contraccettivo, come in un importante studio pubblicato nel 2002 in cui si è osservato un lieve aumento di tale rischio nelle donne portatrici della mutazione BRCA 1 che assumevano terapia estroprogestinica. Quindi, nonostante risultino controversi i risultati, in questa categoria di pazienti il rischio relativo è debolmente aumentato in caso di prescrizione di contraccettivo, anche se va ricordato l'importante effetto protettivo a livello ovarico ed è indispensabile pertanto fare un bilancio tra rischi e benefici[87]. Ancora poco si sa degli effetti delle nuove terapie contraccettive a bassi dosaggi, anche se per ora non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio di insorgenza del tumore della mammella dal momento che i follow-up devono essere a lungo termine, considerando che la maggior parte degli studi condotti fin ad oggi ha utilizzato come dosaggio di EE i 50 mcg[87]. Nella maggior parte degli studi non si è osservato un aumento del rischio di tumore della mammella nelle donne che utilizzano il contraccettivo orale. Di fatto l'assunzione del contraccettivo per un tempo prolungato in giovane età prima della prima gravidanza portata a termine sembra essere il più importante fattore di rischio, in quanto probabilmente gli ormoni a questa età riducono la differenziazione dei tessuti. Tuttavia il numero di eventi attribuibile alle terapie contraccettive rimane basso, sotto l'1% dei casi totali di tumore della mammella[88]. L'aumento del rischio relativo risulta dunque piuttosto basso e potrebbe riguardare esclusivamente la prima generazione di formulazioni contraccettive. Inoltre bisogna sempre valutare che numerosi sono i possibili fattori confondenti e i bias e molteplici le possibili cause patogenetiche, oltre all'utilizzo del contraccettivo di per sé. Nessuno studio ha dunque mostrato un ruolo causale del contraccettivo orale sull'insorgenza del tumore della mammella, anche se risulta evidente un piccolo aumento del rischio utilizzando la terapia estroprogestinica nelle donne con mutazione BRCA 1/2, anche se la stessa esercita un importante effetto protettivo a livello ovarico.

#### *Tumore della cervice*

Il ruolo causale dell'infezione dell'HPV nel carcinoma cervicale è stato ampiamente dimostrato[98-100]. I cofattori che modificano il rischio di infezione da HPV nelle donne includono anche il metodo contraccettivo, il fumo, la parità elevata e precedenti esposizioni ad altre malattie sessualmente trasmissibile come la *C. trachomatis* e l'HSV2. Lo IARC (International Agency for Research on Cancer) ha condotto uno studio tra il 1985 e il 1993 in 10 nazioni, includendo circa 2000 casi di carcinoma cervicale ed un numero simile di controlli sani, reclutati in aree di alto rischio per tumore cervicale come Colombia, Brasile, Perù, Paraguay, Marocco, in aree di rischio intermedio come Thailandia e Filippine e in una nazione a basso rischio, la Spagna con lo scopo di iden-

tificare questi cofattori promotori del cancro cervicale nelle donne con infezione da HPV. Visto il forte e determinante effetto causale dell'infezione da HPV, erano stati selezionati soggetti affetti dal virus. Due sono i reports pubblicati dallo IARC: uno riguarda gli effetti della parità[101], l'altro l'effetto dell'utilizzo delle terapie estroprogestiniche[102]. I dati hanno mostrato che le donne che avevano dai cinque figli in su avevano un rischio di cancro cervicale 3 volte maggiore rispetto alle nullipare e che le donne che avevano utilizzato il contraccettivo orale per più di 5 anni avevano un rischio 3 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici. L'impatto della parità è stato verificato in una successiva metanalisi[103] e potrebbe parzialmente spiegare le differenze dell'incidenza di cancro cervicale tra le nazioni sviluppate e quelle in via di sviluppo. Una review sistematica della letteratura[104] confermava l'associazione tra l'utilizzo a lungo termine di contraccettivo orale e l'aumentato rischio di cancro cervicale e nel 2005 un gruppo di lavoro dello IARC classificava il contraccettivo orale come "carcinogenico" per la cervice uterina[98, 99]: i giudizi dello IARC erano basati sui risultati di studi clinici, di studi in vitro e sugli animali e suggerivano che estrogeni e progestinici potrebbero favorire l'espressione di certi geni HPV correlati e stimolare la proliferazione delle cellule cervicali attraverso elementi ormone-dipendenti nel genoma virale e attraverso meccanismi recettore-mediati. Tuttavia, sebbene il cancro cervicale sia causato dall'infezione dell'HPV, l'esposizione genitale al virus non è indipendente dall'utilizzo dei contraccettivi orali[105], dato che le donne utilizzatrici di contraccettivo orale raramente usano il condom e sono più facilmente esposte all'HPV rispetto a quelle che utilizzano metodi contraccettivi di barriera o che non hanno rapporti sessuali. Le formulazioni estroprogestiniche utilizzate negli anni 60 e 70 inoltre contenevano dosaggi alti di EE e differenti dosi e tipi di progestinici rispetto alle attuali formulazioni: così le utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali probabilmente hanno iniziato l'assunzione di questi farmaci inizialmente a più alti dosaggi, mentre oggi sono passate a dosaggi molto più bassi. L'incidenza di tumore della cervice aumenta con l'età e il contributo del contraccettivo orale sulla speranza di vita delle donne con tumore cervicale dipende dal numero di anni di assunzione. La domanda chiave è per quanto tempo duri l'effetto negativo delle terapie contraccettive dopo la loro sospensione. Uno studio del 2006 dell'Oxford FPA suggeriva infatti che alcuni effetti negativi dei contraccettivi orali sul cancro cervicale potrebbero persistere per molti anni dopo la cessazione del suo utilizzo[91]. Meno convincente è l'aggiornamento fornito dallo studio di coorte sui contraccettivi orali del RCGP, che sosteneva che tali terapie non aumentano il rischio di cancro invasivo, sebbene un trend significativo di crescita in termini di rischio relativo sia stato riscontrato nel sottogruppo di donne che hanno utilizzato terapie estroprogestiniche per più di 8 anni (2,73; 1,61-4,61)[74]. La recente metanalisi su studi epidemiologici del tumore della cervice ha prodotto la più importante informazione sull'effetto della durata della terapia contraccettiva: si tratta di informazioni raccolte da 24 studi, condotti a livello mondiale, includendo dati individuali di 16 573 donne con cancro cervicale e 35 509 senza cancro cervicale. Il rischio relativo di tumore è stato calcolato stratificando la popolazione in base al livello di istruzione, all'età,



al numero di partners sessuali, agli anni intercorsi dal primo rapporto sessuale, alla parità, al fumo e all'adesione allo screening: tra utilizzatrici correnti di contraccettivo orale, il RR di cancro cervicale invasivo aumentava con l'aumentare della durata dell'uso (con più di 5 anni di terapia il RR risultava di 1,90 ; 95% CI: 1,69-2,13). Il rischio si riduceva dopo averne cessato l'uso e dopo 10 anni dalla sospensione ritornava ai livelli delle donne che non lo avevano mai utilizzato. Un simile pattern del rischio era valido sia per il cancro invasivo, che in situ e pure in donne HPV positive per sottotipi ad alto rischio. L'interpretazione data dagli autori è che il rischio relativo di cancro cervicale sia aumentato nelle utilizzatrici correnti di contraccettivo orale e declini dopo averne cessato l'uso. Dieci anni di utilizzazione di terapia estroprogestinica dai 20 ai 30 anni, si stima che aumenti l'incidenza di cancro cervicale invasivo dall'età di 50 anni in su da 7,3 a 8,3 per mille nelle nazioni meno sviluppate e da 3,8 a 4,5 per mille nelle nazioni più sviluppate.

In conclusione il cancro cervicale è causato dall'infezione dell'HPV, ma è di ovvia importanza ricordare quali fattori influiscano sullo sviluppo del carcinoma della cervice in donne esposte all'infezione. L'esposizione genitale all'HPV è significativamente correlata alla promiscuità del partner e al metodo contraccettivo, con effetto protettivo utilizzando il condom per prevenire l'infezione e migliorando l'effetto delle cure; occorre inoltre ricordare che lo IUD/LNG-IUD non ha un impatto significativo sullo sviluppo del cancro. Nonostante esistano fattori confondenti di tipo non ormonali, anche i più recenti studi dimostrano un'associazione sia causale che promuovente con l'utilizzo a lungo termine di terapia estroprogestinica (più di 5 anni). L'associazione si riduce dopo la sospensione della terapia contraccettiva ed è molto debole dopo 10 anni dalla sospensione, di conseguenza le utilizzatrici a lungo termine devono essere molto attente ad aderire pedissequamente ai programmi di screening del cancro cervicale. Migliori sono i programmi di screening e più efficiente l'avvio delle vaccinazione per l'HPV nell'adolescenza, maggiori garanzie possono essere fornite nel controllo del cancro cervicale.

#### *Tumore del colon*

otto studi caso-controllo dimostrano una riduzione del rischio relativo di tumori colon-rettali dell'81% nelle utilizzatrici di terapia estroprogestinica[10]. Tale effetto tuttavia non permane nel tempo. In uno studio del Royal College il rischio relativo di tumore colon-rettale nelle utilizzatrici di terapia contraccettiva è di 0,72; 95% CI 0,58-0,90[41]. Altri studi evidenziano invece solo una modesta riduzione del rischio di tale tumore[1].

Ricapitolando quanto esposto sin'ora, appare chiaro che i benefici dell'assunzione del contraccettivo orale risultano maggiori rispetto ai rischi: il controllo dei sanguinamenti uterini anomali, l'attenuazione della dismenorrea e della sindrome premestruale, il miglioramento dei segni e sintomi dell'iperandrogenismo, la regressione di cisti funzionali, la prevenzione e il controllo di endometriosi, adenomiosi, fibromatosi uterina, PID, la riduzione del rischio di incidenza di artrite reumatoide, la posticipazione dell'insorgenza di sclerosi multipla, il miglioramento della cefalea mestruale, la riduzione del rischio di patologie mammarie benigne ma soprattutto del tumore dell'ovaio, dell'endometrio e del colon. Emerge pertanto che una terapia estroprogestinica assunta a lungo termine possa essere considerata una protezione valida per la donna verso un'ampia gamma di patologie a cui è fortemente esposta nell'arco della sua vita e che rappresenti dunque una terapia che migliora la salute della donna. Riguardo all'effetto dei contraccettivi orali sulla mammella non esistono risultati certi, dal momento che ad oggi sono state testate terapie a lungo termine soltanto con dosaggi di EE di 50 mcg: al momento, utilizzando terapie contraccettive con bassi dosaggi di estrogeni, non ci sono evidenze che esistano differenze sul rischio di insorgenza del tumore della mammella nelle donne utilizzatrici di contraccettivo orale. L'assunzione del contraccettivo per un tempo prolungato in giovane età prima della prima gravidanza sembra essere il più importante fattore di rischio, in quanto la terapia ormonale riduce la differenziazione del tessuto mammario. Tuttavia il numero di eventi attribuibile alle terapie contraccettive rimane basso, sotto l'1% dei casi totali di tumore della mammella, quindi l'aumento del rischio secondo le ultime evidenze riguarderebbe soltanto le formulazioni contraccettive con dosaggio elevati di EE. Probabilmente il principale rischio attribuito al contraccettivo orale andrà dunque via via sfatato, quando sempre più studi confermeranno questi primi risultati che ci sono pervenuti. Va tuttavia ricordato che l'assunzione di contraccettivo orale per più di 5 anni può avere un ruolo sia causale che promuovente l'infezione da Papilloma Virus correlata all'insorgenza del tumore della cervice: in questo caso la prevenzione e quindi uno screening accurato consente il controllo della malattia.

Poiché la sicurezza della prescrizione della pillola si lega soprattutto ad una corretta valutazione clinica della paziente occorrerà un'anamnesi accurata ed una visita approfondita; spetterà quindi al ginecologo la scelta del dosaggio ideale di EE e della molecola progestinica più adatta, valutando non soltanto la problematica per cui viene consigliato il contraccettivo orale, ma anche peso, comorbidità e caratteristiche fenotipiche della paziente.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Non-contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. Adolf E Schindler. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1)
2. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception.* 2010;82(5):396-403.
3. Asbell B. *The pill: a biography of the drug that changed the world.* Random House New York. 1995.
4. Jensen JT. The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods. *Gynecol Forum.* 2010;15:10-4.
5. Schindler AE. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives for women with various medical problems. *J Pediatr Obstet Gynecol.* 2008;34:183-200.
6. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:136-41.
7. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(1):36-42.
8. Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Porcu E, Fabbsi R, Orsini LF. Ultrasound study of ovarian and uterine morphology in women with PCOS before, during and after treatment with CPA and EE. *Arch Gynecol.* 1987;237:1-10.
9. Schindler AE, Mangold K, Friedrich E, Keller E, Göser R. Therapy of androgenic symptomatology with cyproterone acetate and ethinyl estradiol. *Arch Gyn Obst.* 78;225(2):103-7.
10. Huber JC, Bentz EK, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2317-25.
11. Sillem M. Yasminelle((R)): a new low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone. *Womens Health (Lond Engl).* 2006;2(4):551-9.
12. Westhoff C, Clark CJ. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(4):329-32.
13. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2004;56(5):419-35.
14. Adamson D. Endometriosis: traditional perspectives, current evidence and future possibilities. *Int J Fertil Womens Med.* 2001;46(3):151-68.
15. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(2):249-62.
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729-35.
17. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1375-87.
18. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009;69(6):649-75.
19. Maia H, Jr., Casoy J, Correia T, Freitas L, Pimentel K, Athayde C. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(10):547-51.
20. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359-62.
21. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):857-60.
22. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62-72.
23. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception.* 1999;59(1 Suppl):29S-33S.
24. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221-30.
25. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(2):94-8.
26. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):405-8.
27. Holmqvist ST, Hammar M, Lindblom AM, Brynhirdsen J. Age at onset of Multiple sclerosis is correlated to use of combined oral hormonal contraceptives and child birth before diagnosis. *Fert Steril.* 2010;94:2835-7.
28. Kuhl H, Birkhauser M, Mueck A, Neulen J, Thaler C, Kiesel L, et al. [Long-cycle treatment in oral contraception]. *Ther Umsch.* 2009;66(2):101-8.
29. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache.* 2007;47(1):27-37.
30. La FM, Ledger WL, Davidson JW, Howard DM, Jones GL. The effects of a third generation combined oral contraceptive pill on the classical singing voice. *J Voice.* 2007;21(6):754-61.

31. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest*. 2009;136(5):1301-7.
32. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet*. 1977;1:624.
33. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol*. 1981;113(3):203-14.
34. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, Demetri G, Ganz P, Kramer B, Kris M et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:812–826.
35. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303–314.
36. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
37. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554–559.
38. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. J proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18–23.
39. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:1739–1748.
40. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703–1710.
41. Ivarsson K, Sundfeldt K, Brannstrom M, Hellberg P, Janson PO. Diverse effects of FSH and LH on proliferation of human ovarian surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18–23.
42. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271–276.
43. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005;11:531–537.
44. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559–568.
45. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008;122:237–243.
46. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology* 2008;19:237–243.
47. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, Berchuck A, Schildkraut JM. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1059–1069.
48. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:363–372.
49. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, Kjaer SK. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1160–1166.
50. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Risk factors for epithelial orderlineovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:575–585.
51. Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes Control* 2006;17:821–829.
52. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001;95:370–374.
53. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril* 2004;82:186–195.
54. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109:597–607.
55. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, Morgan M, Wheeler JE. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol* 2000;152:233–241.
56. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32–38.

57. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:235–240.
58. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773–1779.
59. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, West DW, Whittemore AS. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004;160:613–618.
60. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB, Garlinghouse-Jones K, Ponder BA et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91: 1911–1915.
61. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26–34.
62. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R, Nogues C et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:601–610.
63. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;11(2):106–10.
64. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 1):793–801.
65. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):733–40.
66. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):513–25.
67. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:334–342. Vol 10:5-18, 2016
68. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.
69. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988–998.
70. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:227–235.
71. Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and cancer of the endometrium. *Int J Epidemiol* 1983;12:297–300.
72. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives. Bethesda: National Institutes of Child Health and Human Development, 1981
73. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988;2:1331–1335.
74. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007;335:651.
75. WHO. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:186–190.
76. CASH. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987;316:650–655.
77. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006;103:535–540.
78. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277–284.
79. Heinemann K, Thiel C, Mohner S, Lewis MA, Raff T, Kuhl-Habich D, Heinemann LA. Benign gynecological tumors: estimated incidence. Results of the German Cohort Study on Women's Health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:78–80.
80. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006;119:2142–2147.

81. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362:185–191.
82. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851–1863.
83. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243–248.
84. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999;10(4):277–84.
85. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, Vogel V, Shepherd J, Vachon C, Smith-Bindman R et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:384–398.
86. Cordina-Duvenger Emilie, Thérèse Truong, Antoinette Anger, Marie Sanchez, Patrick Arveux, Pierre Kerbrat, Pascal Guénel. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. Published: November 1, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0078016.
87. D. Cibula, A. Gompel, A.O. Mueck, C. La Vecchia, P.C. Hannaford, S.O. Skouby, M. Zikan, and L. Dusek. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update*, Vol.16, No.6 pp. 631–650, 2010
88. CGHFBC. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713–1727
89. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:65–72.
90. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007;335:651.
91. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95:385–389.
92. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025–2032.
93. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375–1381. Vol 10:5-18, 2016
94. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290–1302.
95. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76:418–424.
96. CGHFBC. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389–1399.
97. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, Stampfer MJ, Colditz GA, Peto R, Speizer FE. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *J Am Med Assoc* 1986; 255:58–61.
98. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005a;6:204.
99. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005b;6:552–553.
100. Leppaluoto PA. The pillOC and cervical cancer: the causal association. *Acta Cytol* 2006;50:704–706.
101. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093–1101.
102. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359: 1085–1092.
103. ICESCC. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108–1124.
104. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159–1167.
105. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenberg PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107: 811–816.

# Si può prevedere l'età di insorgenza della menopausa?

Giovanna Sighinolfi  
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

---

## ABSTRACT

{ITA} L'età alla menopausa, come tutte le variabili biologiche, è distribuita in modo normale, con una mediana che si stabilisce intorno ai 51 anni. Il fattore che più ne condiziona l'insorgenza è la riserva ovarica, che risulta condizionata da diversi fattori sia di tipo genetico che acquisito. L'utilizzo di markers di riserva ovarica sia di tipo ecografico che ormonale sono in grado di fornirci in modo indiretto una misura molto attendibile della riserva ovarica. I markers di riserva ovarica sono stati utilizzati in modelli matematici per la predizione dell'età alla menopausa che ha conseguenze cliniche molto importanti sia per la salute globale della donna sia per la prognosi riproduttiva.

{ENG} Age at menopause, like all biological variables, has a normal distribution with a median of 51 years. Her main determinant is ovarian reserve, modified by genetic or acquired factors. Ovarian reserve tests, both biochemical and ultrasonographic, are reliable markers of real ovarian reserve. Ovarian reserve markers are been used in statistic models to predict age at menopause, with important implications for women's health and reproductive prognosis.

---

## INTRODUZIONE

L'organizzazione mondiale della sanità definisce la menopausa come la cessazione delle mestruazioni dovuta all'assenza di attività ovarica. L'ultima mestruazione può essere definita solo retrospettivamente dopo 12 mesi di amenorrea e si verifica quando il pool dei follicoli primordiali, che rappresenta la riserva ovarica propriamente detta, è pressoché esaurito. L'età della menopausa ha una mediana intorno ai 51 anni d'età, ma varia dai 40 ai 60 anni e viene influenzata da numerosi fattori ambientali, socio-demografici e legati allo stile di vita, come il body mass index, l'abitudine tabagica e il consumo di alcool. [1].

Dobbiamo ricordare che l'età della menopausa risulta associata anche a condizioni sfavorevoli durante la vita fetale e durante la prima infanzia, tanto che la deprivazione alimentare e il basso livello socio-economico sono associati a una menopausa più precoce. L'età della menopausa ha implicazioni molto importanti per la salute di una donna. Una menopausa tardiva si associa infatti a maggiori aspettative di vita, ma anche a un aumento del rischio di tumore della mammella, mentre la menopausa precoce è associata a un maggior rischio di eventi cardiovascolari, osteoporosi, disturbi cognitivi, tumore dell'ovaio, del colon-retto e respiratorio nonché a problemi urogenitali [2]. Pertanto la possibilità di predire l'età della menopausa rappresenta un vero progresso della medicina. Questo può infatti permettere misure preventive e terapeutiche nei confronti di diverse patologie. Ancora più importante, data la crescente tendenza nel posticipare la ricerca della gravidanza a età sempre più avanzate, la predizione

di una menopausa precoce in una giovane donna assume un significato clinico e sociologico di enorme interesse.

Ne consegue un interesse crescente negli ultimi anni da parte di moltissimi gruppi di ricerca nel cercare di prevedere, attraverso modelli matematici, l'età di insorgenza della menopausa.

## GENETICA DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

Gli studi di genetica hanno dimostrato una stretta correlazione fra l'età della menopausa della madre e quella della figlia. E questo vale tanto per la menopausa precoce che per quella tardiva [3]. Basti pensare che in donne con storia familiare di menopausa precoce, il rischio di ricorrenza di menopausa precoce è di 6 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Recentemente Steiner e colleghi hanno dimostrato, a supporto di questo noto dato, che i livelli di FSH sierico in donne giovani, indicativi della riserva ovarica, erano correlati inversamente all'età della menopausa nella mamma. Ovvero, le donne che avevano la mamma che era andata in menopausa più precocemente, vedevano una peggiore riserva ovarica rispetto alle coetanee le cui madri erano andate in menopausa più tardivamente. [4]

Nonostante la forte associazione familiare, sono pochissimi i singoli geni che si è dimostrato essere specificatamente correlati all'età della menopausa. In una recente metanalisi su 38968 donne sono stati identificati 17 geni che sono coinvolti in processi di riparazione de DNA e che paiono associati all'età della menopausa. Questi loci risultano però responsabili solo per un 2,5-4,1% dell'età della menopausa. [5]

## BIOLOGIA DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

**I**l fattore che indubbiamente determina maggiormente l'età della menopausa è la riserva ovarica, intesa come pool di follicoli primordiali presenti nell'ovaio di una donna in un determinato momento.

Molti modelli che hanno descritto la riduzione della riserva ovarica, inclusi il modello di Faddy Gosden [6] e Wallace [7], hanno dimostrato che il numero di follicoli primordiali diminuisce all'aumentare dell'età e quando questo numero si riduce al di sotto di un determinato valore soglia si verifica l'evento menopausa. E questo accade quando mediamente all'interno dell'ovaio di una donna è presente circa un migliaio di follicoli primordiali e da zero a un follicolo antrale. Il processo di invecchiamento ovarico è caratterizzato da una graduale riduzione sia del numero che della qualità di ovociti contenuti nei follicoli primordiali della corteccia ovarica. Il massimo numero di follicoli primordiali è presente durante la vita fetale, a 18-22 settimane di gestazione, dopo di che comincia a diminuire per un fenomeno di arresto meiotico e conseguente apoptosi dei follicoli. Questa diminuzione costante e progressiva del numero di follicoli giustifica il catastrofico dato che a 30 anni nell'ovaio di una ragazza è presente solo il 12% del pool di follicoli primordiali presenti alla nascita e a 40 anni solo il 3%.

La grande variabilità nell'età della menopausa può essere spiegata logicamente con la grande variabilità nel pool di follicoli primordiali esistente fra soggetto e soggetto. Un più ampio numero di follicoli primordiali è associato a un'età alla menopausa più avanzata; al contrario, un pool più ridotto è predittivo di una menopausa più anticipata (Fig. 1)

Solo dopo la perdita della fertilità spontanea, con l'ulteriore avanzare dell'età, il basso numero di follicoli porta ad irregolarità della ciclicità mestruale. Questo stadio di invecchiamento riproduttivo è chiamato transizione menopausale e dura fino all'ultima mestruazione. L'inizio della transizione menopausale si verifica all'incirca a 46 anni, con un range che va dai 34 ai 54 anni.

Identificare le donne a rischio di menopausa precoce e di conseguenza di "infertilità precoce" può essere utilizzato per la prevenzione primaria dell'infertilità, attraverso il counsel-

ling a queste pazienti, invitandole a iniziare la ricerca di una gravidanza il prima possibile o congelare i propri ovociti quando sono ancora molto giovani.

La riserva ovarica determina la lunghezza della vita riproduttiva. Depmann ha dimostrato recentemente che esiste un'alta correlazione fra la distribuzione dell'età della menopausa calcolata in base al numero di follicoli primordiali e l'età alla menopausa realmente osservata nella popolazione generale. [9] Questo studio ha aperto interessanti spunti per l'utilizzo dei markers di riserva ovarica all'interno di modelli matematici per la predizione dell'età della menopausa.

## MARKERS DI RISERVA OVARICA

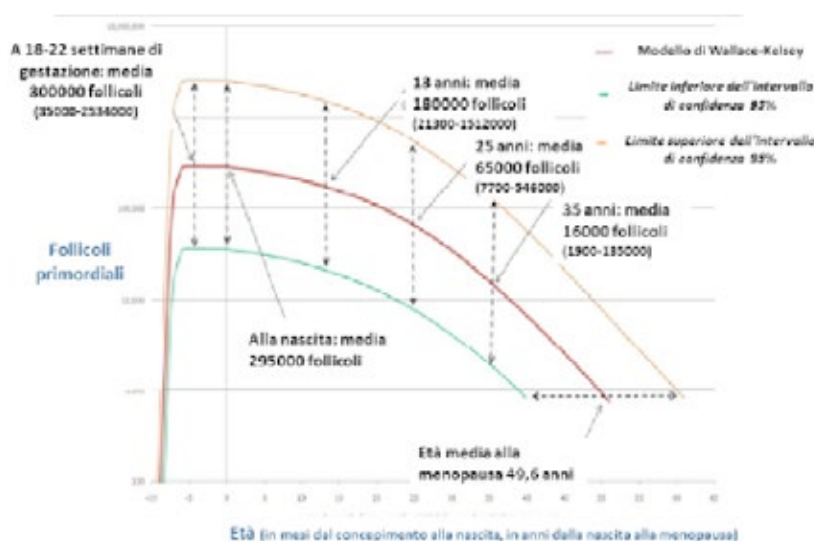
**L**a continua perdita di follicoli può essere riconosciuta sul piano clinico solo ad uno stadio molto tardivo quando compaiono le irregolarità mestruali. Esistono, tuttavia, markers ormonali ed ecografici che permettono di monitorare in modo più accurato nel tempo il declino del numero di follicoli.

Già diversi anni fa è stato dimostrato che le diverse classi follicolari sono fra loro in un rapporto costante. [10]

Per questo motivo è possibile valutare la riserva ovarica misurando il numero e l'attività endocrina dei follicoli antrali, attraverso markers di tipo ecografico (conta dei follicoli antrali, AFC) o ormonale (ormone antimulleriano, AMH, FSH o inibina B) che riflettono il pool dei follicoli antrali, ovvero la cosiddetta riserva ovarica funzionale. L'ormone antimulleriano (AMH) misurato nel siero e la conta dei follicoli antrali (AFC), ovvero il conteggio dei follicoli di diametro compreso fra 2 e 9 mm presenti in entrambe le ovaie, mostrano un'alta correlazione con la reale riserva ovarica di una donna e ne hanno decretato negli ultimi anni il successo.

L'AMH è prodotto dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali e piccoli follicoli antrali. I livelli di AMH risultano rilevabili nel siero a partire dalla pubertà e con la diminuzione del numero dei follicoli antrali che si verifica con l'invecchiamento i livelli sierici di AMH diminuiscono e diventano pressoché indosabili circa 5 anni prima dell'insorgenza della menopausa. [11]. L'AMH sembra essere l'indicatore che me-

Figura 1. Modello che dimostra la riduzione del numero di follicoli primordiali fino alla menopausa con la media del numero di follicoli a 20 settimane di gestazione, alla nascita, a 13, 25 e 35 anni con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%. Modificata dall'originale, vedi referenza [7]



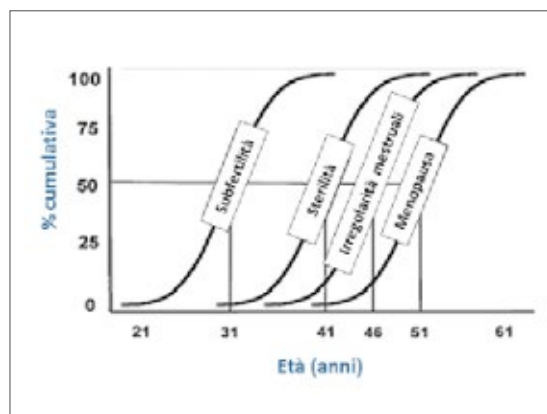


Figura 2. Rappresentazione schematica della variabilità nei vari step nella vita riproduttiva di una donna, espressa in maniera cumulativa. (Modificata da referenza 8)

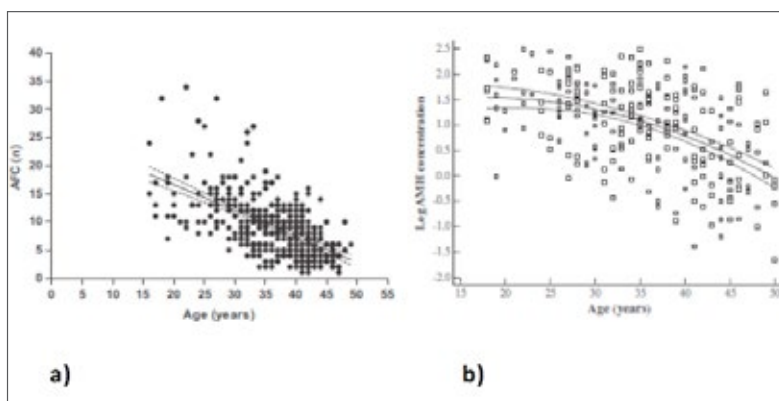


Figura 3 Correlazione fra età e AFC (fig. 3a) e fra età e AMH (fig. 3b). a) La linea solida indica la stima dei valori medi di AFC in funzione dell'età. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza al 5% e 95%. b) Correlazione fra il logaritmo dell'AMH e l'età. Sono rappresentati la mediana e l'intervallo di confidenza al 95%. Modificate da ref 12 e 13)

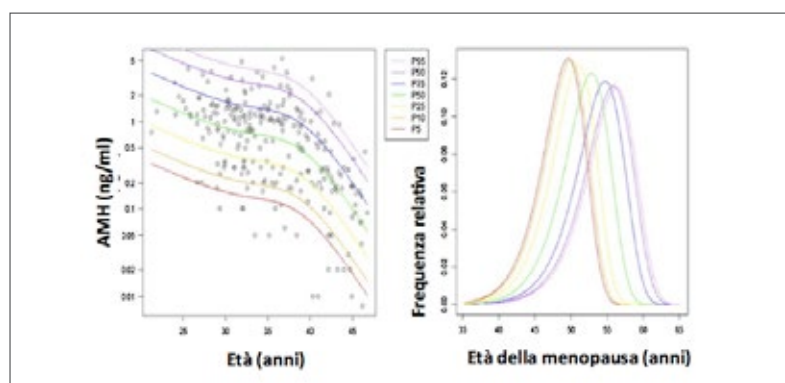


Figura 4. Normogrammi per la relazione fra i livelli di AMH età-specifici e la distribuzione dell'età della menopausa. Il grafico sulla sinistra mostra i percentili dei livelli basali di AMH di giovani donne con mestruazioni regolari. Il grafico sulla destra rappresenta invece la variazione dell'età della menopausa per i diversi centili di AMH. (Modificata da ref 15)

glio riflette la perdita di follicoli e probabilmente il miglior marker di fallimento ovarico precoce. È inoltre ormai noto che l'AMH, diversamente dagli altri indicatori di riserva ovarica, può essere usato indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale.

Similmente, all'aumentare dell'età, la diminuzione del numero di follicoli primordiali comporta una contemporanea riduzione della coorte di follicoli antrali sensibili all'FSH (Fig. 3) Da un punto di vista scientifico è difficile stabilire la precisa performance dell'AFC a causa di alcuni irrisolti problemi. Non vi sono ad oggi delle precise indicazioni su quali follicoli esattamente misurare (2-5 mm, 2-10 mm, 5-10 mm), né su quali siano i valori di normalità nella popolazione generale ed in quella infertile. Non per ultimo l'AFC presenta un'ampia variabilità intra- ed inter-osservatore, che almeno in parte può però essere ridotta con l'impiego delle recenti tecniche ecografiche di conta automatica in 3D. L'esperienza personale suggerisce che ciascun centro debba calcolare sulla propria casistica, i valori di normalità, identificando poi il valore di cut-off adeguato all'outcome che si desidera predire.

Volendo confrontare i vari markers dal punto di vista clinico, è possibile dire che con molta certezza l'AMH e l'AFC sono quelli che più si avvicinano alle caratteristiche del marker ideale. L'AMH presenta, a nostro avviso, alcuni vantaggi rispetto alla conta follicolare ecografica, quali: 1) possibilità di essere misurato in qualsiasi fase del ciclo e anche durante

assunzione di contraccettivi, 2) possibilità di essere misurato in tutte le pazienti, anche in presenza di cisti ovariche o pregressa chirurgia pelvica che invece possono ridurre la capacità dell'operatore di acquisire l'AFC.

#### UTILIZZO DEI MARKERS DI RISERVA OVARICA NELLA PREDIZIONE DELL'ETÀ DELLA MENOPAUSA

L'elevata correlazione fra la riserva ovarica reale e i markers di riserva ovarica ha portato numerosi autori ad inserirli in modelli matematici per la predizione dell'età della menopausa.

Sono stati pubblicati studi molto importanti anche prospettici sulla correlazione fra l'AFC e la predizione dell'età della menopausa ed è stato brillantemente dimostrato che in donne in età premenopausale l'aver un numero di follicoli antrali uguale o inferiore a 4 conferisce un rischio di menopausa nei successivi 7 anni che è il doppio rispetto a quello di una donna con la riserva ovarica più alta. [14]

Ad ogni modo, il numero maggiore di studi sulla predizione dell'età della menopausa è stato condotto misurando l'AMH. Studi prospettici con un lungo follow up hanno dimostrato risultati strabilianti circa la capacità dell'AMH di predire l'età della menopausa di un singolo soggetto. In un recente studio su 257 donne giovani e con mestruazioni regolari è stato dosato l'AMH a tempo zero e dopo un follow up medio di



11 anni. Il modello matematico basato su età e AMH ha mostrato un'ottima calibrazione, ovvero un'eccellente corrispondenza fra il numero di donne che il modello prevedeva sarebbero entrate in menopausa durante il periodo d osservazione e il numero realmente osservato nel campione. [15] Fig. 4 Modelli multivariati che prevedono, oltre all'AMH, l'inserimento di altri fattori legati allo stile di vita, quali il body mass index e l'abitudine tabagica sono poi in grado di aumentare ancor più l'accuratezza del modello stesso nel predire l'età della menopausa. [16]

Altri ancora hanno studiato la correlazione fra la risposta alla stimolazione ovarica con gonadotropine in cicli di fecondazione in vitro e l'età della menopausa, dimostrando che una scarsa risposta è un fattore di rischio per la menopausa precoce. [17, 18] Il numero di ovociti ottenuti dopo stimolazione riflette infatti la riserva ovarica, con un'alta prevalenza di pazienti poor responder fra quelle di età più avanzata. [19] Pertanto la risposta alla stimolazione ovarica correla con l'età della menopausa e il numero di ovociti recuperati è predittivo dell'età della stessa.

#### CONCLUSIONI E SPUNTI PER IL FUTURO

La menopausa rappresenta il segno indelebile della fine della vita riproduttiva di una donna. La possibilità di prevederne l'età di insorgenza offre in primis una grande opportunità per la prevenzione della futura salute di una donna. Tutti i professionisti dovrebbero stressare le proprie pazienti affinché queste arrivino al traguardo-menopausa nelle migliori condizioni di salute possibili, identificando e trattando i fattori di rischio per diverse patologie attraverso un counseling personalizzato e consigli sullo stile di vita. Secondariamente, la predizione dell'età della menopausa riveste un ruolo fondamentale nel counselling preconcezionale a giovani donne con riserva ovarica ridotta e pertanto ad alto rischio di infertilità negli anni successivi, potendone, a mio avviso, cambiare la prognosi riproduttiva in un'epoca in cui siamo in grado di "congelare" la fertilità di una donna con i programmi di social freezing di cui tanto si parla nei tabloid soprattutto esteri. Sono necessari ulteriori studi per affinare sempre più la capacità discriminativa di questi modelli di predizione al fine di migliorare la salute fisica e riproduttiva della donna e preservarne a lungo la qualità di vita.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 1;178(1):70-83.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 5. 2009 465-493.
3. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ, Familial concordance for age at natural menopause: results from the Breakthrough Generations Study, *Menopause* 9. 2011 956-961.
4. Steiner AZ, Baird DD, Kesner JS. Mother's menopausal age is associated with her daughter's early follicular phase urinary follicle-stimulating hormone level. *Menopause.* 2008 Sep Oct;15(5):940-4.
5. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways, *Nat. Genet.* 3. 2012 260-268.
6. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod.* 1996;11:1484-1486.
7. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One.* 2010 Jan 27;5(1).
8. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, teVelde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum. Reprod.* 6. 2014 1304-1312.
9. Depmann M, Faddy MJ, van der Schouw YT, Peeters PH, Broer SL, Kelsey TW, Nelson SM, Broekmans FJ. The Relationship between variation in size of the primordial follicle pool and age at natural menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):E845-51.
10. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas.* 1998 Oct 12;30(2):137-42.
11. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 ;64:603-10.
12. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril.* 2011 Feb;95(2):684-8.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. Normal serum concentrations of anti Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online.* 2010 Oct;21(4):463-9.
14. Wellons MF, Bates GW, Schreiner PJ, Siscovick DS, Sternfeld B, Lewis CE. Antral follicle count predicts natural menopause in a population-based sample: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study. *Menopause.* 2013 Aug;20(8):825-30.
15. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, et al. Anti-Mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normo ovulatory women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 8. 2011 2532-2539.

16. La Marca A, Sighinolfi G, Papaleo E, Cagnacci A, Volpe A, Faddy MJ. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status. *PLoS One*. 2013;8(3).
17. De Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod* 2003;18:1544–1552.
18. La Marca A, Dondi G, Sighinolfi G, Giulini S, Papaleo E, Cagnacci A, Faddy MJ. The ovarian response to controlled stimulation in IVF cycles may be predictive of the age at menopause. *Hum Reprod*. 2014 Nov; 29(11):2530-5.
19. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26:1616–1624.

# Terapia integrativa e farmacologica dell'amenorrea ipotalamica da stress

Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Riccardo Bonacini, Giulia Despini  
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

---

## ABSTRACT

{ITA} L'amenorrea ipotalamica rappresenta una difficile situazione di fisiopatologia dato che è sostenuta da un meccanismo di difesa e non da una patologia. Il blocco della funzione riproduttiva è sostenuto da una azione di freno biologico che serve per tutelare la donna ed impedire che l'eventuale insorgenza di una gravidanza danneggi le funzioni biologiche data la scarsità di risorse. Varie strategie terapeutiche integrative e/o farmacologiche possono essere proposte.

{ENG} Hypothalamic amenorrhea is a quite difficult physiopathological and clinical condition since it is not based on a real disease but on a mechanism activated so that to defend that women. The blockade of the reproductive function is due to a biological stop so that to avoid the occurrence of a pregnancy in a moment during which there is a tremendous lack of energy and reserves. Various therapeutical, integrative and pharmacological strategies can be proposed.

---

## INTRODUZIONE

**N**ella pratica clinica quotidiana trovarsi di fronte a pazienti con amenorrea secondaria non è un evento così raro. L'assenza del ciclo mestruale per 3-4 mesi o più è abbastanza comune, in particolare tra le adolescenti, e questo può essere dovuto ad una grande varietà di fattori. Generalmente alla base dell'amenorrea secondaria vi sono alterazioni di tipo ormonale che possono dipendere da condizioni sindromiche, ma se, non vengono individuati altri fattori sistemici o endocrini, si deve sospettare un blocco ipotalamico.

Tipicamente questa disfunzione ipotalamica può verificarsi durante tutta la vita fertile e questo significa che l'incidenza è più o meno simile tanto durante l'adolescenza quanto durante la vita adulta [1, 2]. Questo tipo di amenorrea è nota come amenorrea ipotalamica ed è principalmente associata con stress di tipo metabolico, fisico o psicologico. Generalmente si verifica in seguito a diete severe, allenamenti intensivi o importanti eventi emotivi, tutte situazioni che possono indurre la comparsa di amenorrea con o senza perdita di peso [3]. Esiste una specifica correlazione tra perdita di peso e amenorrea [1, 3]: quando la perdita di peso è al di sotto di una soglia critica si riduce il rapporto tra massa grassa e massa muscolare e si osserva tipicamente la perdita della ciclicità mestruale. Dopo regimi dietetici infatti, così come durante gli allenamenti intensivi di ballerine o atlete, l'amenorrea è un sintomo frequente [4]. Questo alterato rapporto tra massa magra e grassa può essere dovuto sia all'elevato consumo energetico che al ridotto introito di cibo. Fattori stressanti psicologici così come pro-

blemi lavorativi, familiari o emotivi possono avere un impatto sull'alimentazione. Un ridotto introito di cibo può indurre la comparsa di amenorrea tramite specifici segnali metabolici che vanno ad amplificare la risposta dello stress al digiuno [5]. Spesso molte pazienti mostrano disordini affettivi (nevrosi, stati d'ansia, somatizzazione) associati a stress psicologici che vengono memorizzati come importanti eventi negativi, questo insieme di situazioni porta all'alterazione dell'attività ipotalamo-ipofisi, e di conseguenza, si verifica dapprima l'alterazione ed infine il blocco della funzione ovarica [6] (Fig. 1).

Queste condizioni fisiche, psicologiche o metaboliche sono definite "stressors" e influenzano negativamente il rilascio di GnRH e di conseguenza l'asse riproduttivo, andando ad attivare o inibire a livello centrale aree ipotalamiche e/o extra-ipotalamiche così come anche a livello periferico. In particolare uno degli eventi chiave di questa azione modulatoria è svolto dai neurotrasmettitori e neuropeptidi prodotti nel sistema nervoso centrale. Queste vie neuronali sono sensibili a cambiamenti ambientali esterni ed interni (temperatura, ciclo buio-luce) così come pure a fattori sociali, culturali, emotivi. Ciascuno di questi segnali può diventare un fattore stressante quando si verificano cambiamenti acuti, e attraverso l'integrazione con i segnali endocrini possono stimolare risposte adattative.

Potrà anche essere considerato paradossale ma questa risposta negativa dell'ipotalamo non è nient'altro che un sistema di difesa. Nei primati di sesso femminile, e in particolare nelle donne, durante i periodi di stress, un esempio di meccanismo adattativo è proprio rappresentato dalla riduzione dell'attività dell'asse

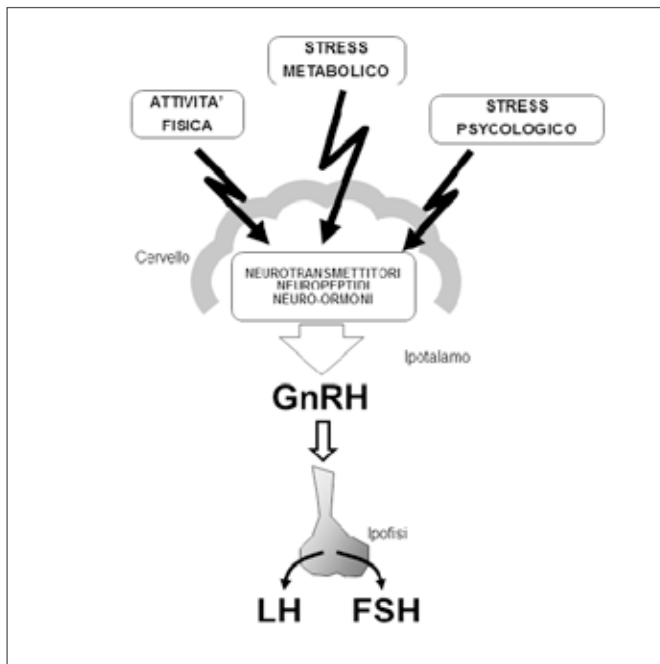


Fig. 1 - Gli agenti stressanti sono tipicamente raggruppati in tre categorie: stress fisici, metabolici e psicologici. In genere sono sempre presenti contemporaneamente.

riproduttivo; in pratica viene ad essere bloccata una funzione che non è essenziale per la sopravvivenza. Alcuni passaggi intermedi come l'oligomenorrea o la polimenorrea possono anticipare la comparsa dell'amenorrea, che è l'ultimo ed il peggior stadio di questa risposta adattativa allo stress. È interessante notare quanto la specie umana si sia evoluta in questi 20 mila anni, in particolare dal punto di vista culturale e tecnologico, in modo tale da permettere un incredibile cambiamento dello stile di vita e della sopravvivenza tanto che l'aspettativa di vita si è incredibilmente allungata. Nonostante questi cambiamenti è stato dimostrato che il sistema endocrino e neuroendocrino della specie umana lavora e reagisce come se si fosse ancora 10-15 mila anni fa. Infatti, sebbene l'evoluzione abbia permesso alla specie di "scendere" dagli alberi e muoversi come bipedi, e non più come semplici primati, il nostro sistema neuroendocrino apparentemente continua a lavorare come allora, come se non fosse cambiato nulla. Il significato di tutto questo è estremamente importante dato che indica che qualsiasi "stressors" del ventesimo secolo (dieta, sport, allenamento o stress psicologici) colpisca gli esseri umani, la risposta adattativa è del tutto simile e sovrapponibile a quella che potrebbe essere indotta dalla vista o da attacchi di animali selvatici, dalla mancanza di cibo o dalla fatica estenuante dovuta alle migrazioni.

#### MECCANISMI NEUROENDOCRINI ALLA BASE DELL'IPOGONADISMO STRESS-INDOTTO

La maggior parte delle conoscenze in merito al blocco del sistema riproduttivo indotto dallo stress deriva da modelli sperimentali animali. Nelle scimmie e nei ratti la risposta comune allo stress è l'aumento dei livelli plasmatici dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e del cortisolo. È stato dimostrato che l'iniezione intraventricolare di fattore rilasciante la corticotropina (CRF) riduce il rilascio di GnRH e LH [7, 8]. Dal momento che il CRF è lo specifico segnale ipo-

talamico che stimola il rilascio di ACTH, l'aumento di ACTH in risposta allo stress deve essere anticipato dall'aumento del segnale del CRF. La dimostrazione della presenza di un sito di azione del CRF a livello centrale che vada a bloccare il rilascio di LH indotto dal GnRH è data dal fatto che nei ratti gli antagonisti del CRF impediscono la riduzione dell'LH indotta dallo stress [7]. L'aumento di CRF come risposta adattativa allo stress è anche responsabile dell'aumento del rilascio a livello centrale di  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ EP). Quest'ultima è probabilmente il più importante elemento del gruppo degli oppioidi endogeni ed è un potente inibitore della secrezione di GnRH-LH. Sulla base di questa osservazione è stata ipotizzata una correlazione tra l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'inibizione stress-indotta dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [9]. Dal momento che il naloxone, uno specifico antagonista dei recettori oppioidi, è in grado di contrastare il blocco del rilascio di LH indotto dal CRF [10], i peptidi oppioidi sono stati considerati l'elemento chiave dell'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio legata allo stress.

Anche segnali ormonali periferici, come gli ormoni glucocorticoidi o la prolattina (PRL), sono attivati dallo stress e sono pertanto in grado di agire come segnali ormonali stress-indotti. Nei ratti infatti il cortisolo stesso esercita un effetto soppressivo sul rilascio di LH indotto dal GnRH [11], quest'azione è svolta principalmente a livello ipofisario, ma non può essere escluso un effetto negativo addizionale a livello delle aree extra-ipofisarie che vada a inibire in modo indiretto la secrezione di LH [12]. Anche la prolattina è aumentata e risponde agli stimoli esterni, inclusi gli eventi fisici o emotivi così come ai ritmi interni come il sonno. Questo meccanismo è stato studiato estesamente nei ratti [13] ed è mediato dall'attivazione di più fattori stimolanti come l'ormone di rilascio della tirotropina (TSH), il peptide vasoattivo intestinale (VIP), l'ossitocina o la mancanza del controllo dopaminergico. In ogni caso il risultato finale della risposta ormonale indotta dallo stress ha un effetto negativo sia sulla secrezione di gonadotropine che sulla biosintesi di steroidi gonadici.

#### MECCANISMO NEUROENDOCRINO DELL'AMENORREA IPOTALAMICA

L'amenorrea ipotalamica [14-16] è un modello di ipogonadismo caratterizzato da diverse alterazioni neuroendocrine che si instaurano dopo un periodo di tempo relativamente lungo di esposizione a fattori stressanti ripetitivi e/o cronici che influenzano l'attività neuroendocrina ipotalamica [17, 18] così come il rilascio di più ormoni ipofisari [9, 16, 18-21]. Il controllo dell'asse riproduttivo è severamente alterato in queste pazienti e sono stati proposti come potenziali mediatori dell'amenorrea da stress sia il sistema oppioidi che quello dopaminergico [22, 23].

Come dimostrato nei modelli animali, i peptidi oppioidi endogeni esercitano un effetto inibitorio sul rilascio pulsatile sia di GnRH che di LH anche nelle donne [24, 25], ma con alcune interessanti differenze. Quando viene somministrato il naloxone, specifico antagonista dei recettori oppioidi, questo determina l'aumento dei livelli plasmatici di LH durante la fase follicolare tardiva e la fase luteale del ciclo mestruale ma non durante la fase follicolare precoce [10, 26, 27]. Nella post menopausa la somministrazione di naloxone non induce

il rilascio di LH, ma quando le pazienti sono sottoposte a trattamento con estradiolo i livelli plasmatici di LH diminuiscono e viene ripristinata la risposta dell'LH indotta dal naloxone, dimostrando così che esiste una stretta relazione che lega il sistema oppioidergico con gli steroidi gonadici e in particolare con gli estrogeni [28]. Anche l'amenorrea ipotalamica non è responsiva al naloxone [29, 30], ma dopo due mesi di terapia ormonale sostitutiva viene ripristinata la risposta dell'LH al naloxone in circa il 53% delle pazienti [31].

Partendo da questi dati sono stati fatti diversi studi sull'efficacia degli antagonisti dei recettori oppioidi nel ripristinare il normale rilascio di gonadotropine e la ciclicità mestruale [31-33]. Questi dati sembrerebbero confermare che nell'amenorrea da stress il sistema oppioide possa essere antagonizzato dalla somministrazione cronica di naltrexone, un antagonista dei recettori oppioidi, indipendentemente dal recupero del peso corporeo. Quest'ultimo sembra essere influenzato a livello centrale dal naltrexone e/o dall'aumento dei livelli plasmatici degli steroidi gonadici non appena viene ripristinato il ciclo mestruale, questo conferma che il tono oppioide e il sistema steroideo sono profondamente coinvolti nella modulazione di molte funzioni del sistema nervoso centrale, come ad esempio i centri ipotalamici di controllo della fame.

Anche il sistema dopaminergico è coinvolto nella modulazione negativa del rilascio di GnRH. Il blocco dei recettori dopaminergici da parte della metoclopramide determina infatti l'aumento dei livelli plasmatici di LH nelle donne con amenorrea ipotalamica ma non nelle donne eumenorriche [22], questo supporta l'evidenza di un'augmentata attività dopaminergica nelle donne con amenorrea da stress.

Nell'amenorrea ipotalamica è stato riportato anche un aumento dell'attività serotoninergica. È stata dimostrata infatti una correlazione tra aumentato tono serotoninergico ed una blanda risposta del cortisolo alla fenfluramina, un agonista serotoninergico [34, 35]. La serotonina sembra influire sull'assetto neuroendocrino principalmente aumentando l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ed interagendo con il sistema dei peptidi oppioidi endogeni nella regolazione del rilascio spontaneo di LH indotto dal GnRH. Questa interazione tra l'asse oppioidergico e serotoninergico è supportata dal fatto che nei soggetti normali la somministrazione di fenfluramina blocca la secrezione di LH indotta dal naloxone e determina un significativo aumento dei livelli plasmatici di ACTH e cortisolo [34, 35]. Tuttavia è stato dimostrato che la somministrazione di ciproptadina cloridrato, antagonista dei recettori serotoninergici, alla dose di 4 mg al giorno, determina un incremento dei livelli plasmatici di LH, FSH, GH e fT3, mentre non sono stati osservati effetti della ciproptadina nella risposta del LH indotta dal naloxone nelle pazienti con amenorrea ipotalamica [36].

#### SEGNALI METABOLICI COME FATTORI STRESSANTI NELL'AMENORREA IPOTALAMICA

**I** meccanismi tramite cui l'iponutrizione e/o il troppo consumo di energia provocano l'alterazione a livello centrale dell'asse riproduttivo sono complessi e probabilmente coinvolgono anche vie non ancora conosciute. Tuttavia esiste una chiara correlazione tra l'incidenza di disfunzioni del sistema riproduttivo e la severità della perdita di peso [2,

37]. Come già ricordato prima, la percentuale di perdita di peso sembrerebbe essere un fattore determinante per indurre il blocco dell'asse riproduttivo. Nell'iponutrizione infatti la soppressione del controllo centrale sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio si verifica soltanto quando la perdita di peso comporta una significativa perdita anche di massa grassa [37, 38]. In alternativa è stato ipotizzato che nello stadio iniziale di una dieta o di uno stato di iponutrizione alcuni cambiamenti a livello psicologico fungano da segnale per attivare la soppressione dell'asse riproduttivo, e tanto maggiore è lo stato di iponutrizione tanto più profondo diventa il blocco portando ad una progressiva soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [5]. Tra i segnali che vanno ad attivare questo comportamento difensivo dell'ipotalamo troviamo sia bassi livelli plasmatici di insulina che di fT3 [36]. La diminuzione dei livelli di fT3 è definita "sindrome da bassa T3". Questa si verifica per impedire un eccessivo consumo di energie per mantenere la temperatura basale. Invece che T3 l'organismo produce in gran parte la molecola biologicamente inattiva, cioè reverse-T3 (rT3), che viene sintetizzata a partire dalla deiodazione della T4 senza nessun cambiamento nel feedback che lega il TSH e gli ormoni tiroidei [2, 36].

L'efficacia della dieta nell'indurre specifici cambiamenti a livello centrale è supportata da diversi studi sui primati. A partire dal giorno dopo l'inizio del regime dietetico le scimmie hanno mostrato una significativa riduzione del rilascio pulsatile delle gonadotropine ed in concomitanza la riduzione della concentrazione plasmatica di LH e FSH e degli steroidi ovarici [39].

La soppressione del rilascio di gonadotropine indotta dalla dieta deriva da una ridotta stimolazione dell'ipofisi da parte dell'ipotalamo piuttosto che da una ridotta responsività dell'ipofisi al GnRH [39]. Risultati simili sono stati osservati negli umani [40] ed è interessante osservare che nell'amenorrea ipotalamica l'LH, più che l'FSH, sembrerebbe essere più sensibile alla minor funzionalità ipotalamica, dal momento che solo i livelli plasmatici di LH sono ridotti in modo significativo [16, 19, 41]. Questi dati inoltre rafforzano l'ipotesi della possibile esistenza nelle donne di altri sistemi di modulazione della secrezione pulsatile di FSH da parte dell'ipofisi ma non di LH [42, 43].

#### CONSIDERAZIONI CLINICHE IN MERITO ALLE ALTERAZIONI DEL SISTEMA RIPRODUTTIVO INDOTTE DALLO STRESS

**T**utti gli elementi di cui abbiamo discusso finora sono estremamente importanti dal momento che ci hanno mostrato chiaramente come l'ipotalamo nelle donne sia una sorta di grande "computer" che raccoglie tutti i segnali e genera comandi che vanno a modulare una serie di funzioni come il sonno, il controllo della glicemia, la funzione cardiaca, l'alimentazione, la riproduzione e molti altri, tutto questo accade anche negli uomini ma è incredibilmente più attivo e sensibile nelle donne. Proviamo a pensare per un momento a come vivevano le donne per esempio 20 mila anni fa. A quell'epoca la riproduzione era probabilmente la funzione meno importante dal momento che un essere umano (o un primate) avrebbe potuto sopravvivere benissimo senza riprodursi, la sopravvivenza del singolo essere umano non sarebbe infatti garantita se

la funzione riproduttiva raggiungesse il proprio obiettivo (ad esempio l'instaurarsi di una gravidanza) in particolare durante periodi o stagioni nei quali non c'era grande disponibilità di cibo o vi era un grande dispendio di energie (come nelle migrazioni), così come per stress psicologici (la paura di morire). Per quei tempi una gravidanza nel momento sbagliato poteva comportare un alto rischio di morire. Per evitare questo l'ipotalamo ha sviluppato la capacità di bloccare in modo reversibile l'asse riproduttivo fermando l'attività ovarica (come l'ovulazione) con la possibilità di far ripartire tutto il sistema nel momento in cui le condizioni esterne fossero migliori e maggiormente idonee.

La vita nel ventesimo secolo non è più come 20 mila anni fa ma ci sono comunque diversi fattori stressanti che possono agire a livello dell'ipotalamo e del nostro sistema omeostatico innescando il blocco della riproduzione. Sebbene questo sia considerato un ottimo sistema difensivo sfortunatamente può essere attivato in particolari momenti della vita fertile come ad esempio durante lo sviluppo puberale inducendo una pubertà o un menarca ritardato. Quando durante la pubertà vengono intrapresi intensi allenamenti o attività ricreative non è infatti raro osservare un significativo ritardo nello sviluppo puberale fino a 2-4 anni [3, 44]. Si osserva un ritardo dell'insorgenza del menarca più o meno di 5 mesi per ogni anno di allenamento [3]. Queste osservazioni sono ben evidenti nelle ragazze in età prepubere o puberale che fanno attività sportiva o nelle ballerine [3, 14, 44] e nelle giovani adolescenti che dopo il menarca riferiscono la comparsa di amenorrea. Il significato di queste considerazioni è abbastanza ovvio dato che mostra come nel momento in cui il consumo di energie o gli stress fisici diventano eccessivi, la crescita e lo sviluppo del sistema riproduttivo non vanno più di pari passo. La maggior parte delle ragazze che si trovano in queste condizioni ritornano infatti ad uno sviluppo regolare e/o ad una ciclicità mestruale regolare nel momento in cui l'allenamento viene significativamente ridotto o sospeso. La presenza di una quota adeguata di tessuto adiposo è una condizione fondamentale per lo sviluppo puberale tanto che viene considerata come una riserva di energia obbligatoria da conservare e di cui l'organismo potrebbe aver bisogno nel caso di una gravidanza che si instauri con i primi cicli ovarici [37, 44]. Attualmente questa riserva di grasso è importante solo per l'inizio dei cicli mestruali (menarca) dal momento che nei paesi occidentali una gravidanza durante la pubertà non è un evento comune (è più frequente nei paesi sottosviluppati), ma è importante tenere in considerazione questo aspetto biologico ogni volta che valutiamo una ragazza che deve iniziare, o ha appena iniziato, qualsiasi tipo di attività fisica. L'esercizio fisico non deve essere mai troppo intenso o troppo stressante per evitare ogni conflitto con la maturazione dell'asse riproduttivo. Un ritardo in questa tappa potrebbe indurre un ridotto picco di massa ossea, osteopenia, e di conseguenza ridurre la densità ossea durante la vita fertile esponendo così la donna al danno osseo e dell'attività muscolare. L'ipoestrogenismo durante l'adolescenza in assenza del menarca e/o della ciclicità mestruale, associato ad un iposviluppo del tessuto dipendente dagli steroidi sessuali, (distribuzione dell'adipe, sviluppo del seno) può essere responsabile anche di un conflitto o un alterazione dell'immagine di sé.

## POSSIBILI TERAPIE DELL'AMENORREA IPOTALAMICA

**D**a quanto detto fin'ora è abbastanza chiaro che lo scenario dei fattori che possono indurre il blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi è molto vario e la maggior parte dei fattori coinvolti sono strettamente legati fra loro. Partendo dalle conoscenze pregresse e sulla base degli studi che ha condotto il nostro gruppo negli ultimi anni è stato proposto un possibile elenco schematico delle terapie come specificato nella tabella 1.

Sebbene gli schematismi potrebbero far pensare che le cose sono più facili di quanto non lo siano realmente, questo capitolo vuole dare alcuni consigli sulle terapie per aiutare nella scelta dell'approccio o della strategia più adatta in base al settore sul quale dobbiamo agire.

### PEPTIDI SNC (OPPIOIDI, CRF)

**C**ome già descritto in precedenza, i nuclei ipotalamici che secernono GnRH sono modulati da una grande varietà di peptidi, neuropeptidi e amine. Negli ultimi dieci anni diversi studi hanno chiaramente dimostrato che lo stress induce un' aumentata produzione di oppioidi endogeni (per la maggior parte beta-endorfina) che influisce negativamente sulla produzione e sul rilascio di GnRH. Inoltre lo stress indotto dalla dieta o dall'eccessivo consumo di energie, come nelle atlete e nelle ballerine, determina la liberazione di neuropeptidi simili che si va ad associare alla modulazione negativa data dall'assenza di energia disponibile (ridotta massa grassa, alimentazione con dieta ipocalorica). È stato riportato che in queste condizioni la somministrazione di L-acetilcarnitina, fino a 1g al giorno, è efficace nell'indurre il ripristino della secrezione di LH indotta dal GnRH endogeno così come da quello esogeno [45] e il recupero della normale risposta dell'LH all'infusione di naloxone [46]. È stato ipotizzato che l'L-acetilcarnitina svolga un ruolo centrale nel trasporto degli acidi grassi (attivati) per la beta ossidazione per la produzione di energia a livello mitocondriale, in particolare nel metabolismo energetico alterato o durante la dieta [45, 46]. Il gruppo acetile derivato dall'L-acetilcarnitina inoltre è utilizzato a livello centrale per l'inattivazione delle amine e dei neuropeptidi (come gli oppioidi) prodotti per la maggior parte dallo stress [46]. In modo simile all'L-acetilcarnitina la somministrazione del naltrexone cloridrato contrasta in modo attivo la modulazione negativa esercitata dall'iperproduzione dei derivati oppioidi indotta dallo stress, principalmente dalla beta-endorfina [31, 33]. È stato dimostrato infatti che nell'amenorrea ipotalamica la somministrazione di naltrexone, un antagonista dei recettori oppioidi a lunga durata d'azione, è efficace in particolare nel ripristino della secrezione del GnRH ipotalamico e dei cicli ovulatori [32], indipendentemente dalla risposta alla somministrazione di naloxone osservata prima dell'inizio del trattamento [33]. Quest'ultimo studio riporta che si ottiene il ripristino della funzione ovarica nell'80% delle pazienti ed è indipendente dal peso recuperato, che si ottiene esattamente dopo 3 mesi dalla ripresa della ciclicità mestruale [33]. In accordo con i dati preliminari del nostro gruppo, si osserva un lieve miglioramento clinico quando L-acetilcarnitina e naltrexone sono somministrati insieme.

## NEUOTRASMETTITORI, NEUROMODULATORI (DA, GABA, SEROTONINA, ETC.)

Nell'amenorrea ipotalamica tra i mediatori del sistema oppioide e/o dopaminergico [22, 23] è stato proposto un ruolo per l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), uno specifico modulatore della risposta fisiologica allo stress o all'ansia [47]. È stato dimostrato infatti che vari fattori stressanti acuti o cronici producono rapidamente un calo della funzionalità delle vie GABAergiche sia negli uomini che nei primati [48, 49]. Il fatto che lo stress e l'ansia stimolino la secrezione dei fattori di rilascio delle corticotropine (CRF) e modulino i neuroni GABAergici, suggerisce una possibile interazione funzionale tra questi due sistemi. Infatti le vie mediate dai recettori GABAergici o benzodiazepinici inibiscono il rilascio di CRF [50], e l'uso di ansiolitici come le benzodiazepine (BDZ) nei modelli animali possono antagonizzare o invertire diversi effetti comportamentali mediati dal CRF che si pensa siano legati allo stress [51, 52]. È stato dimostrato che un composto neurotropico, la Pivagabina (PVG), derivato idrofobico-acido 4 aminobutirrico [53], esercita uno specifico effetto sulle attività stress-indotte nei ratti [53, 54]. Dati sperimentali mostrano anche una specifica azione inibitoria della PVG su alcuni parametri comportamentali nei ratti esposti a fattori stressanti [55], probabilmente tramite un'azione indiretta sui recettori GABA di tipo A (GABA<sub>A</sub>) [48, 49]. Dal momento che nei ratti la PVG impedisce la riduzione dei livelli ipotalamici di CRF e la sua secrezione da parte dei neuroni ipotalamici, è stato ipotizzato che la PVG possa modulare la risposta adattativa allo stress. Quando la PVG è stata somministrata ad un gruppo di pazienti con amenorrea ipotalamica si è osservato una specifica modulazione della secrezione di GH, ACTH e cortisolo [57]. Considerato che le pazienti con amenorrea ipotalamica hanno generalmente livelli di cortisolo ai limiti superiori della norma, la riduzione dei livelli plasmatici di cortisolo è un chiaro marker della modulazione neuroendocrina esercitata dalla PVG. Questi dati sostengono il ruolo dell'attività anti-stress della PVG nelle pazienti con una maggiore attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [57, 58] in presenza di un alterato bilancio metabolico [59], tutti fattori causali poi del fallimento riproduttivo in queste pazienti. È stato riportato inoltre che la PVG riduce ansia e depressione nelle pazienti in post menopausa [60]. Probabilmente la PVG modula il rilascio ipotalamico di CRF e/o quello ipofisario di ACTH, quest'ultima considerazione è in accordo anche con il fatto che l'aumentato rilascio di GH possa essere correlato con la riduzione del tono ipotalamico del CRF indotto dalla PVG. Il CRF infatti è coinvolto nella regolazione del GH e una somministrazione acuta di CRF inibisce la secrezione di GH indotta dal GHRH probabilmente attraverso un elevato rilascio di somatostatina [57, 61]. Come riportato in precedenza, anche la serotonina è stata attentamente studiata e sebbene moduli il controllo oppioide della secrezione di GnRH non sono stati individuati trattamenti efficaci nel ripristinare un normale controllo della funzione ovarica nelle pazienti con amenorrea ipotalamica. Nonostante la somministrazione di ciproptadina cloridrato, un antagonista dei recettori della serotonina, al dosaggio di 4 mg al giorno, sia stata dimostrata efficace nell'aumentare i livelli plasmatici di LH, FSH, GH e FT3, nelle pazienti con amenorrea ipotalamica non sono stati

osservati effetti della ciproptadina sulla risposta dell'LH allo stimolo con Naloxone [36]. Questo indica che probabilmente l'ipertono oppioide nelle pazienti con amenorrea ipotalamica è in realtà troppo alto per poter essere bloccato utilizzando "normali" dosaggi di naloxone come quelli che si usano per il test diagnostico.

Al contrario nelle donne amenorroiche con normali livelli plasmatici di LH l'utilizzo di sirbutamina a breve termine, un inibitore del reuptake di serotonina (SSRI) che attualmente non è più disponibile, induce un aumento dei livelli plasmatici di LH e la risposta dell'LH allo stimolo con naloxone [62]. Questi dati suggeriscono che probabilmente quando l'amenorrea non è caratterizzata da bassi livelli plasmatici di LH (LH > 3 mIU/ml), il tono negativo oppioide può essere bloccato da un ipertono serotoninergico, aumentando così i livelli plasmatici di LH e la risposta dell'LH al naloxone. Tutti questi elementi supportano l'ipotesi che la via serotoninergica vada a modulare l'attività del sistema oppioide sui neuroni secernenti GnRH e che la possibilità di influenzare questa modulazione dipenda principalmente dal tono del sistema oppioide, indirettamente indicato dai livelli plasmatici di LH.

## ALTRI ORMONI (PRL, ORMONI TIROIDEI)

**S**ebbene l'amenorrea ipotalamica sia caratterizzata dall'alterazione della funzionalità ovarica e da una condizione di ipoestrogenismo come conseguenza dell'alterazione del controllo neuroendocrino sulla secrezione gonadotropinica, alcune disfunzioni ipofisarie possono essere indotte anche da altre patologie endocrine.

Condizioni stressanti possono essere in grado di per sé di aumentare i livelli plasmatici di PRL nella maggior parte delle pazienti con amenorrea ipotalamica, anche se in una parte di loro i livelli di PRL sono normali o ai limiti inferiori. Un eccesso di PRL può essere dovuto anche ad un'alterata funzione tiroidea. In generale sia l'eccesso di PRL che le disfunzioni tiroidee possono indurre dal peggioramento al blocco della ciclicità ovarica. Su queste basi diventa evidente che se siamo in presenza di disturbi della tiroide o della PRL questi devono essere corretti. L'ipotiroidismo è una condizione frequente ed è caratterizzato dal rialzo sia del TSH che dei livelli di PRL. È importante valutare entrambi gli ormoni insieme dal momento che l'iperprolattinemia associata a normali livelli di TSH (inferiori a 4,5 μIU/ml) è altamente suggestivo di iperPRL stress-indotta (con PRL inferiore a 30-35 ng/ml) oppure di un microadenoma ipofisario (con PRL maggiore di 40 ng/ml).

Il rialzo di PRL può essere trattato con dosaggi minimi di cabergolina partendo da 0,25 mg fino a 0,50 due volte a settimana. In questi casi la PRL deve essere ricontrollata dopo 3 settimane di trattamento, nel momento in cui i livelli di PRL sono stabili al di sotto di 10 ng/ml il dosaggio di cabergolina può essere ridotto al minimo (0,25 mg 2 volte a settimana). In caso di ipotiroidismo (TSH > 4,5-5 μIU/ml) e iperPRL la cabergolina deve essere associata alla levo-tiroxina partendo da 25 mcg al giorno e correggendo poi il dosaggio in base ai livelli plasmatici di TSH rilevati durante le settimane successive; il dosaggio della tiroxina deve essere incrementato in modo da mantenere i livelli di TSH inferiori a 3 μIU/ml. È importante ricordare che in alcune condizioni le pazienti

con amenorrea ipotalamica presentano la cosiddetta sindrome da bassa T3, una sorta di atteggiamento difensivo che il nostro sistema biologico adotta nel momento in cui sono presenti digiuno cronico, un'alterata alimentazione o allenamento eccessivo. In questi casi il TSH è nella norma, ma i livelli di fT3 sono bassi o molto bassi (inferiori a 2,2 pg/ml). Essendo la sindrome da bassa T3 un sistema di adattamento di difesa dovuto alla carenza energetica non è utile trattare questo tipo di pazienti con L-tiroxina dal momento che la vera terapia è un'alimentazione adeguata e una significativa riduzione dell'attività fisica (corsa, camminata, palestra...) [63].

#### PRIMING CON BASSE DOSI DI ESTROGENI

**È** ben noto che gli steroidi ovarici (estrogeni e progesterone) giocano un importante ruolo nella modulazione delle funzioni ipotalamiche ed ipofisarie. Ormai 30 anni fa era stato ipotizzato che un trattamento con estrogeni deboli, a basse dosi, potesse essere efficace nell'attivazione della secrezione di LH da parte delle cellule gonadotrope indotta dal GnRH [64]. È stato riportato infatti che l'epimestrolo, un estrogeno debole, ripristina la secrezione di LH nelle donne con oligomenorrea o amenorrea. Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che la somministrazione quotidiana di estriolo al dosaggio di 2 mg al giorno per 8 settimane è efficace nell'indurre sia un aumento dei livelli plasmatici di LH che dell'ampiezza dei picchi di LH [65]. Inoltre la somministrazione di estriolo determina anche un significativo aumento della risposta dell'LH al bolo di GnRH [65]. Questi dati sono significativi in considerazione del fatto che sostengono chiaramente l'ipotesi clinica secondo cui un priming estrogenico con estrogeni deboli, come l'estriolo, induce un miglior funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi. Probabilmente questi cambiamenti avvengono come risultato di diversi fattori come l'aumento della sensibilità o del numero dei recettori del GnRH nelle cellule dell'ipofisi anteriore [65], la maggior quantità di GnRH rilasciato per ogni picco secretorio ipotalamico, in modo simile a quanto accade durante il ciclo mestruale nella transizione dalla fase follicolare precoce a quella tardiva, e ad una maggior sintesi di LH da parte delle cellule gonadotrope [65]. I dati preliminari del nostro gruppo sembrerebbero confermare questi risultati anche utilizzando dosi infinitesimali di estradiolo, a partire da 1 µg (Beta Estradiolo GUNA D6) somministrato per via sublinguale 2 volte al giorno. Questi dosaggi di estradiolo bassissimi sono però efficaci nel determinare un significativo incremento dei livelli plasmatici di LH dopo 12 settimane di trattamento. Questa terapia con dosi molto basse di estrogeni probabilmente è in grado di indurre un effetto a livello ipotalamico ed ipofisario in modo simile a quanto ipotizzato per la somministrazione di estriolo [65], cioè un au-

mentata sensibilità al GnRH e una maggior espressione dei recettori del GnRH, permettendo così un aumento della sintesi e secrezione di LH.

#### ALIMENTAZIONE E BILANCIO ENERGETICO (PROTEINE, GLUCOSIO, ALLENAMENTO)

**G**eneralmente le pazienti con amenorrea ipotalamica tengono sotto perfetto controllo alimentazione e forma fisica. Non mangiano come dovrebbero fare normalmente e praticano attività fisica o allenamenti in modo eccessivo. Questa associazione è classicamente l'innesco di tutti i meccanismi metabolici di difesa che vengono adottati dal nostro sistema biologico.

Nell'approccio medico alle pazienti con amenorrea ipotalamica deve essere posta particolare attenzione al regime dietetico e deve essere incoraggiata la riduzione dell'attività fisica al minimo o la sua sospensione. Può essere d'aiuto per queste pazienti, che sono relativamente inconsapevoli del rischio legato al loro comportamento nel lungo periodo, un supporto di tipo psicologico e dietetico [66, 67].

#### CONCLUSIONI

**L'**importanza dello stress nel determinare l'amenorrea è dunque evidente, e rimane di fondamentale importanza assieme al fatto che qualsiasi fattore può essere definito stressante, ed è sempre presente una riduzione dell'apporto di cibo che induce prima o poi un'alterazione della modulazione neuroendocrina dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. In alcuni casi, come per le atlete e le ballerine, un allenamento eccessivo e/o un'alimentazione controllata o ridotta può portare all'amenorrea più tardi rispetto alle ragazze che non fanno attività fisica. Questo potrebbe dipendere dal fatto che l'allenamento le rende fisicamente più resistenti ai fattori o alle situazioni stressanti. In ogni caso la condizione di amenorrea, specialmente quando si lega alla perdita di peso e alla riduzione della funzionalità ipotalamica, merita attenzione in quanto può essere l'anticamera dell'anorexia o può celare disturbi psicologici o psichiatrici. Il fatto che l'amenorrea è caratterizzata da bassi livelli plasmatici di estradiolo espone le donne in amenorrea a tutti i rischi legati all'ipoestrogenismo come la riduzione della densità ossea fino all'osteopenia, l'aumento del colesterolo totale, alterazioni delle lipoproteine e una riduzione eccessiva degli ormoni tiroidei. Grande attenzione deve essere posta alle giovani ragazze che iniziano attività sportiva, danza o allenamenti di tipo agonistico.

In conclusione l'amenorrea ipotalamica deve essere considerata una patologia complessa che insorge dopo importanti fattori stressanti, psicologici o fisici, i quali sono in grado di compromettere la neuromodulazione dell'asse riproduttivo attraverso la riduzione dell'introito di cibo e/o della disponibilità energetica.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Batrinos ML, Panitsa-Fafli C, Courcoutsakis N, Chatzipavlou V (1990) Incidence, type, and etiology of menstrual disorders in the age group 12–19 years. *Adolesc Pediatr Gynecol* 3:149–153
2. Fourman LT, Fazeli PK (2015) Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 100:812–824
3. Frisch RE, McArthur JW (1974) Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 185:949–951



4. Veldhuis JD, Evans WS, Demers LM, Thorner MO, Wakat D, Rogol AD (1985) Altered neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in women distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 61:557–562
5. Cameron JL, Helmreich DL, Schreihof DA (1993) Modulation of reproductive hormone secretion by nutritional intake: stress signals versus metabolic signals. *Hum Reprod* 8: 162–167
6. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR (1993) Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18:397–404
7. Rivier C, Rivier V, Vale W (1986) Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 231:607–609
8. Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P (1987) Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing-hormone release into hypophyseal-portal circulation. *Endocrinology* 120:1083–1088
9. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, D'Ambrogio G, Facchinetti F, Genazzani AR (1993) FSH secretory pattern and degree of concordance with LH in amenorrheic, fertile and postmenopausal women. *Am J Physiol* 264:E776–E781
10. Petraglia F, Vale W, Rivier C (1986) Opioids act centrally to modulate stress-induced decrease in luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology* 119:2445–2450
11. Ringstrom SJ, Suter D, D'Agostino J, Hoestler JP, Schwartz NB (1991) Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In: Genazzani AR, Nappi G, Petraglia F, Martignoni E (eds) *Stress and related disorders from adaptation to dysfunction*. Parthenon Publ, Carnforth, pp 297–305
12. Kamel F, Kubajak CL (1987) Modulation of gonadotropic secretion by corticosterone interaction with gonadal steroids and mechanism of action. *Endocrinology* 121:561–568
13. Gala RR (1990) The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in rat. *Life Sci* 46:1407–1410
14. Cannavò S, Curtò L, Trimarchi F (2001) Exercise-related female reproductive dysfunction. *J Endocrinol Invest* 24:823–832
15. American Psychiatric Association (1995) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC
16. Genazzani AD, Petraglia F, Fabbri G, Monzani A, Montanini V, Genazzani AR (1990) Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertil Steril* 54:222–226
17. Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Lauriaux DL (1977) Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *N Engl J Med* 297:1141–1146
18. Berga SL, Mortola SF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SSC (1989) Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301–308
19. Genazzani AD, Petraglia F, Benatti R, Montanini V, Algeri I, Volpe A, Genazzani AR (1991) Luteinizing hormone (LH) secretory burst duration is independent from LH, prolactin, or gonadal steroid plasma levels in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 1220–1225
20. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Surico N, Genazzani AR (1994) Episodic release of prolactin in women with weight loss-related amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 8:95–100
21. Fioroni L, Fava M, Genazzani AD, Facchinetti F, Genazzani AR (1994) Life events impact in patients with secondary amenorrhea. *J Psychosom Res* 6:617–622
22. Quigley ME, Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC (1980) Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 50:949–954
23. Petraglia F, Panerai AE, Rivier C, Cocchi D, Genazzani AR (1988) Opioid control of gonadotropin secretion. In: Genazzani AR, Montemagno U, Nappi C, Petraglia F (eds) *Brain and female reproductive function*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, pp 65–72
24. Khoury SA, Reame NE, Kelch RP, Marschall JC (1987) Diurnal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea: reproducibility and responses to opiate blockade and an  $\alpha$ -adrenergic agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 64:755–762
25. Petraglia F, D'Ambrogio G, Comitini G, Facchinetti F, Volpe A, Genazzani AR (1985) Impairment of opioid control of luteinizing hormone secretion in menstrual disorders. *Fertil Steril* 43:535–540
26. Quigley ME, Yen SSC (1980) The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 51:179–181
27. Snowden UE, Khan-Dawood SF, Dawood MY (1984) The effect of naloxone on endogenous opioid regulation of pituitary gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 59:292–296
28. Melis GB, Paoletti AM, Gambacciani M, Mais V, Fioretti P (1984) Evidence that estrogens inhibit LH secretion through opioids in postmenopausal women using naloxone. *Neuroendocrinology* 39:60–64
29. Lightman SL, Jacobs HS, Magnuire AK, Mc Garrick G, Jeffcoate SL (1981) Constancy of opioid control of luteinizing hormone in different pathophysiological states. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1260–1263
30. Veldhuis JD, Kulin HE, Warner BA, Santner SJ (1982) Responsiveness of gonadotropin secretion to infusion of opiate-receptor antagonist in hypogonadotropic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 55:649–653

31. Remorgida V, Venturini PL, Anserini P, Salerno E, De Cecco L (1990) Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. *Obstet Gynecol* 76:1115–1120
32. Genazzani AD, Gastaldi M, Petraglia F, Battaglia C, Surico N, Volpe A, Genazzani AR (1995) Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea. *Hum Reprod* 10:2868–2871
33. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Genazzani AR (1995) Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea. *Fertil Steril* 64:951–956
34. Yen SSC (1984) Opiates and reproduction: studies in women. In: Delitala G (ed) *Opioid modulation of endocrine function*. Raven, New York, pp 191–199
35. Kalra SP, Kalra PS (1984) Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocr Rev* 4:311–351
36. Genazzani AD, Strucchi C, Malavasi B, Tortolani F, Vecchi F, Luisi S, Petraglia F (2001) Effects of cyproheptadine, a serotonin receptor antagonist, on endocrine parameters in weightloss related amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 15:279–285
37. Frisch RE (1984) Body fat, puberty and fertility. *Biol Rev* 59:161–188
38. Reid RL, Van Vugt DA (1987) Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 48:905–13
39. Cameron JL, Nosbich C (1991) Suppression of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion during short term food restriction in the adult male rhesus monkey (*Macaca Mulatta*). *Endocrinology* 128:1532–1540
40. Cameron JL, Weltzin T, McConaha C, Helmreich DL, Kaye WH (1991) Suppression of reproductive axis activity in men undergoing a 48 hour fast. *J Clin Endocrinol Metab* 73:35–41
41. Genazzani AD, Petraglia F, Volpogni C, Gastaldi M, Pianazzi F, Montanini V, Genazzani AR (1993) Modulatory role of estrogens and progestins on growth hormone episodic release in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 60:465–470
42. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Massolo F, Genazzani AR (1994) Evidence suggesting an additional control mechanism regulating episodic secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in prepubertal children and postmenopausal women. *Hum Reprod* 9:1807–1812
43. Genazzani AD, Massolo F, Ferrari E, Gandolfi A, Petraglia F, Genazzani AR (1996) Long-term GnRH-agonist administration revealed a GnRH-independent mechanism stimulating FSH discharge in humans. *Eur J Endocrinol* 134:77–83
44. Frish RE, Wyshak G, Vincent L (1980) Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers. *N Engl J Med* 303:17–19
45. Genazzani AD, Petraglia F, Algeri I, Gastaldi M, Calvani M, Botticelli G, Genazzani AR (1991) Acetyl-L-Carnitine as a possible drug in the treatment of hypothalamic amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:487–492
46. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Monteleone P, Jasonni VM (2011) Acetyl-L-Carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest* 34:287–291
47. Biggio G, Sanna E, Serra M, Costa E (1995) GABA<sub>A</sub> receptors and anxiety. In: Biaggio G (ed) *Advances in biochemistry and psychopharmacology*, vol 48. Raven, New York
48. Biggio G, Concas A, Corda MG, Giorgi O, Sanna E, Serra M (1990) GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. *Pharmacol Ther* 48:121–142
49. Concas A, Serra M, Atsoggiu T, Biggio G (1988) Foot shock and anxiogenic beta-carbolines increase t-[<sup>35</sup>S]-butylbicyclophosphorothionate binding in the rat cerebral cortex, an effect opposite to anxiolytic and gamma-aminobutyric acid mimetics. *J Neurochem* 51:1868–1876
50. Kalogeras KT, Calogero AE, Kuribayashi T, Khan I, Gallucci WT, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW (1990) In vitro and in vivo effects of triazolobenzodiazepine alprazolam and hypothalamic-pituitary-adrenal function: pharmacological and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1462–1471
51. Imaki T, Vale W (1993) Chordiazepoxide attenuates stress-induced accumulation of corticotropin releasing factor mRNA in paraventricular nucleus. *Brain Res* 623:223–228
52. Imaki T, Xiao-Quan W, Shibasaki Y, Harada S, Chikada N, Takahashi C, Naruse M, Demura H (1995) Chlordiazepoxide attenuates stress-induced activation of neurons, corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription and CRF biosynthesis in the paraventricular nucleus (PVN). *Mol Brain Res* 32:261–270
53. Galzigna L, Garbin L, Bianchi M, Marzotto A (1978) Properties of two derivatives of gamma-aminobutyric acid (GABA) capable of abolishing Cardiazol- and bicuculline-induced convulsions in the rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 235:73–85
54. Esposito G, Luparini MR (1997) Pivagabine: a novel psychoactive drug. *Arzneimittelforschung* 47:1306–1309
55. Scapagnini U, Matera M (1997) Effects of pivagabine on psychophysical performance and behavioural response in experimental models of stress. *Arzneimittelforschung* 47:1310–1317
56. Serra M, Concas A, Mostallino MC, Chessa MF, Stomati M, Petraglia F, Genazzani AR, Biggio G (1999) Antagonism by pivagabine of stress-induced changes in GABA<sub>A</sub> receptor function and corticotropin-releasing factor concentrations in rat brain. *Psychoneuroendocrinology* 24:269–284
57. Genazzani AD, Stomati M, Bersi C, Luisi S, Fedalti M, Santuz M, Esposito G, Petraglia F, Genazzani AR (2000) Pivagabine decreases stress-related hormone secretion in women with hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest* 23:526–532
58. Ferin M (1999) Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1768–1774
59. Cameron JL (1996) Regulation of reproductive hormone secretion in primates by short-term changes in nutrition. *Rev Reprod* 1:117–126

60. Giglioli B, Multinu A, Lai VR (1997) Role of pivagabine in the treatment of climacteric syndrome. *Arzneimittelforschung* 47:1317–1321
61. Barbarino A, Corsello SM, Della Casa S, Tofani A, Sciuto R, Rota CA, Bollanti L, Barini A (1990) Corticotropin-releasing hormone inhibition of growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1368–1374
62. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Santagni S, Jasonni VM (2008) Effect of short term sibutramine on gonadotropin spontaneous pulsatile release in normogonadotropinemic amenorrheic subjects. *J Chin Clin Med* 3:361–369
63. Genazzani AD, Gamba O, Petraglia F (1998) Estrogen replacement therapy modulates spontaneous GH secretion but does not affect GH-RH-induced GH response and low T3 syndrome in women with hypothalamic amenorrhea associated to weight-loss. *J Endocrinol Invest* 21:353–357
64. Genazzani AR, Facchinetti F, De Leo V, Picciolini E, Franchi F, Parrini D et al (1978) Effect of epimestrol on gonadotropin and prolactin plasma levels and response to luteinizing hormone-releasing hormone/thyrotropin-releasing hormone in secondary amenorrhea and oligomenorrhea. *Fertil Steril* 30:654–660
65. Genazzani AD, Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Santagni S, Rattighieri E, Ricchieri F, Chierchia E, Simoncini T (2012) Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 97:483–488
66. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL (2001) Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76(2):310–316
67. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA (2003) Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 80(4):976–981