

Raccolta Monografie



Volume 1
2007



La “Raccolta Monografie”, Volume 1, 2007 è edita da



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell’anno 2007 nel “Bollettino di Ginecologia Endocrinologica”, bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters

Per maggiori informazioni contattare il Webmaster:

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

INDICE

LA TERAPIA CON TESTOSTERONE IN MENOPAUSA: UNA REALTÀ EMERGENTE <i>Rossella E. Nappi</i>	Pag. 1
NOVITÀ' IN TEMA DI TRATTAMENTI MEDICI DELL'ENDOMETRIOSI <i>Stefano Luisi, Francesco Calonaci, Sandro Razzi, Raffaele Battista, Lucia Lazzeri, Massimo Mazzini, Felice Petraglia</i>	Pag. 9
COMPOSIZIONE CORPOREA, MENOPAUSA ED INVECCHIAMENTO <i>Angela Andreoli, Stefano Lello</i>	Pag. 19
IMPLICAZIONI CLINICHE DELLE MUTAZIONI DEL GENE CHE CODIFICA PER IL RECETTORE DELL'FSH <i>Alberto Revelli, Cristina Lussiana, Benedetta Guani e Marco Massobrio</i>	Pag. 32
IL TRATTAMENTO DEI SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI IN ADOLESCENZA <i>Metella Dei, Viola Seravalli, Vincenzina Bruni</i>	Pag. 47
CICLO RIPRODUTTIVO, CONTRACCETTIVI ORMONALI ED EMICRANIA <i>Fabio Facchinetti, Valentina Vaccaro</i>	Pag. 53

LA TERAPIA CON TESTOSTERONE IN MENOPAUSA: UNA REALTÀ EMERGENTE.

Rossella E. Nappi

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Morfologiche, Eidologiche e Cliniche & Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, Unità Operativa di Medicina Interna e Endocrinologia, IRCCS Fondazione "S Maugeri", Università degli Studi di Pavia.

Introduzione

Da sempre il ginecologo è abituato a pensare agli androgeni quali gli "ormoni maschili" responsabili di una serie di segni e sintomi negativi per la donna. Questo è indubbiamente vero e quando gli androgeni sono prodotti in eccesso è necessario approntare strategie terapeutiche idonee a normalizzarne i livelli e a modularne l'azione sugli organi bersaglio. Evidenze recenti, però, suggeriscono che soprattutto a partire dai 40 anni di età alcune donne possano riferire segni e sintomi riconducibili ad una carenza androgenica che dovremmo imparare a correggere (1). Infatti, al di là dell'ormai consolidata nozione che gli estrogeni prodotti dalle gonadi svolgono un'azione determinante su molteplici organi e apparati nel preservare il benessere psicofisico e nel condizionare una vulnerabilità di genere per una serie di patologie croniche, è di estremo interesse sottolineare il ruolo emergente della secrezione degli androgeni in differenti aree della salute e della qualità della vita, in particolare nella sfera sessuale (2).

Un progressivo depauperamento del milieu androgenico fa' parte dei normali fenomeni di invecchiamento del sistema cortico-surrenalico,

ma è notevolmente amplificato dalla menopausa, soprattutto se precoce rispetto alla "tabella di marcia" stabilita dalla genetica e dallo stile di vita di ciascuna donna come nel caso della castrazione chirurgica o chemioterapica (3). Fino ad ora, l'utilizzo di terapie androgeniche è stato piuttosto limitato a causa della scarsa disponibilità di preparati specificatamente disegnati per la donna, ma negli anni a venire sembrano aprirsi nuovi orizzonti terapeutici per la cura della sindrome da insufficienza androgenica nella menopausa.

Androgeni nella donna

I più importanti androgeni nella donna sono il deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), il deidroepiandrosterone (DHEA), l'androstenedione (A), il testosterone (T) e il diidrotestosterone (DHT). DHEAS, DHEA e A sono considerati pro-androgeni, in quanto devono essere convertiti in T a livello ovarico, surrenalico e degli organi bersaglio, tessuto adiposo, osseo, muscolare, mammario, cerebrale, cutaneo ed epatico. Il T è 10 volte più potente dell'A e 100 volte più potente del DHEA; nella vita fertile viene secreto dalla zona fascicolata della ghiandola surrenale

(25%) e dallo stroma ovarico (25%), mentre la restante parte deriva dalla conversione periferica dell'A circolante. Il T viene convertito in DHT, ma può anche essere aromatizzato ad estradiolo (E_2) nei tessuti bersaglio; il DHT è il principale ligando dei recettori per gli androgeni. Pertanto, gli androgeni, altamente rappresentati in termini quantitativi nell'organismo femminile, agiscono, mediante meccanismi genomici e non genomici, sia direttamente sia comportandosi come pro-ormoni rispetto agli estrogeni e sono essenziali per lo sviluppo delle funzioni riproduttive e per la crescita e il mantenimento dei caratteri sessuali secondari. L'enzima chiave, tessuto-specifico, responsabile della conversione periferica è rappresentato dalle diverse isoforme della 17- β -HSD e pertanto i livelli circolanti possono anche non riflettere l'azione degli steroidi nei differenti distretti corporei. Infine, è opportuno ricordare che soltanto l'1-2% del T circola liberamente nel plasma e la biodisponibilità del T deriva dai livelli della proteina legante gli steroidi sessuali (SHBG) sintetizzata a livello epatico, a loro volta influenzati dalle concentrazioni di steroidi sessuali circolanti, oltre che da una serie di fattori quali la massa grassa, l'attività fisica, la funzionalità tiroidea, i livelli di insulina, l'utilizzo di ormoni esogeni, ecc (1,3).

La secrezione del T ha un ritmo circadiano, con un picco nelle prime ore del mattino e con significative variazioni correlate alla fase del ciclo mestruale: i livelli massimi vengono raggiunti in prossimità del picco ovulatorio, quelli minimi nella fase follicolare iniziale, mentre valori intermedi vengono raggiunti nella fase luteale. Inoltre, sia il T che l'A sono prodotti in minor quanti-

tà nel periodo ovulatorio in donne fertili di età avanzata e pertanto è possibile affermare che già a 40 anni si è verificata una drastica riduzione dei livelli di androgeni rispetto ai valori dei 20 anni (1,4).

Mentre i livelli di E_2 calano rapidamente dopo la menopausa, il declino dei livelli plasmatici di T si verifica poi lentamente durante la transizione menopausale. Al momento della menopausa fisiologica, la produzione ovarica dell'A declina maggiormente rispetto a quella del T e la progressiva diminuzione dei livelli di T circolante è dunque da attribuirsi non tanto ad una riduzione della sua produzione ovarica, ma piuttosto alla ridotta conversione periferica del suo maggior precursore (A), oltre che del DHEA e del DHEAS i cui livelli sono età-dipendenti. Questo rende ragione del fatto che i livelli plasmatici di A e T in una donna di 60 anni sono circa la metà di quelli di una donna di 40 anni (4).

Dati recenti suggeriscono, inoltre, che nella postmenopausa quasi il 100% degli steroidi sessuali attivi derivano dalla conversione periferica di steroidi precursori, soprattutto il DHEA e il DHEA-S, in estrogeni ed androgeni. Questo concetto supporta l'ipotesi che gli organi bersaglio possano essere sede della sintesi di T ed E_2 , localmente, a partire dai precursori ovarici e surrenalici circolanti (5). Mentre nella menopausa fisiologica i livelli di T sono ridotti rispetto alla vita fertile di circa il 50%, nella menopausa chirurgica l'ovariectomia bilaterale determina una ulteriore riduzione dei livelli di androgeni (fino al 75%) sia prima che dopo la menopausa (6). È interessante sottolineare che anche la sola isterectomia può ridurre significativamente i livelli

circolanti di testosterone (7) e può associarsi ad una menopausa anticipata (fino a 3.7 anni e fino a 4.4 anni se associate ad ovariectomia bilaterale) (8).

La Tabella 1 riporta i livelli plasmatici pre- e post-menopausali (naturale e chirurgica) dei principali androgeni e dell'estradiolo nel sesso femminile (6).

Tabella 1

	Donne in età riproduttiva	Menopausa naturale		Menopausa chirurgica (per ovariectomia)	
Estradiolo (pg/ml)	40 ± 3	< 20		< 20	
Testosterone (pg/ml)**	400 ± 30	200 ± 20	(↓50%)	100 ± 20	(↓75%)
DHEA (pg/ml)**	4200 ± 210	1970 ± 430	(↓53%)	1260 ± 360	(↓70%)

Bassi livelli di androgeni si associano ad un significativo calo del desiderio nelle donne in pre e postmenopausa, tuttavia non è stato ancora identificato un valore di "cutoff" al di sopra del quale i livelli di T possono essere definiti normali. Il metodo più pratico per calcolare il testosterone libero (FTI) è quello espresso dalla formula dell'indice degli androgeni liberi (FAI) = testosterone totale (nmol)/SHBG (nmol/L) x 100. La mancanza di consenso sulla definizione di bassi livelli di androgeni è dovuta alla scarsa sensibilità delle metodiche nel determinare i livelli di T totale e di T libero nel sesso femminile e alle fluttuazioni che si verificano durante il ciclo me-

struale o nelle diverse fasce di età (9). E' per questo che è estremamente difficile correlare in modo significativo la funzione sessuale e i livelli di androgeni in studi trasversali di coorte (10). Allo stato attuale delle conoscenze, i livelli plasmatici di T che si collocano al di sotto dell'ultimo quartile per fasce di età autorizzano a sospettare un'insufficienza androgenica in presenza di adeguati livelli di estrogeni (11). Quindi la cosiddetta "sindrome da insufficienza andro-

genica" è un'entità puramente clinica che comprende sintomi specifici come riduzione del desiderio sessuale, affaticabilità persistente e inspiegata, ridotta motivazione e senso di malessere. L'insieme dei sintomi sessuali associati al calo del desiderio, quali ad esempio minor numero di fantasie sessuali, riduzione del piacere, bassi livelli di eccitazione e scarsa vasocongestione genitale, assumono una notevole rilevanza clinica nella menopausa chirurgica. Tali donne hanno una probabilità significativamente superiore di sperimentare un basso desiderio sessuale associato a disagio personale di coppia, il cosiddetto disturbo del desiderio ipoattivo

(HSDD), rispetto a un gruppo di pari età in menopausa naturale (11). Altri segni della carenza androgenica includono riduzione del pelo pubico, perdita della massa ossea e muscolare, cattiva qualità di vita, maggiore frequenza di sintomi vasomotori, insonnia, depressione e cefalea (12,13).

Da ultimo, non devono essere trascurati i potenziali effetti sulle funzioni cognitive, cardiovascolari, immunitarie, ecc. (1).

La Tabella 2 riporta i sintomi e i segni tipici dell'insufficienza androgenica (1).

Tabella 2

INSUFFICIENZA ANDROGENICA
<p><u>RIDUZIONE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desiderio Sessuale • Fantasie Sessuali • Piacere Sessuale • Eccitazione Sessuale • Vasocongestione Genitale ❖ Pelo Pubico ❖ Massa Ossea ❖ Massa Muscolare ❖ Qualità di Vita (Umore, Energia ecc.)
<p><u>MAGGIOR FREQUENZA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi Vasomotori • Depressione • Insonnia • Cefalea

Oltre alla menopausa chirurgica, altre cause di insufficienza androgenica sono rappresentate dall'invecchiamento (donne in menopausa fisiologica che non traggono sufficiente beneficio dalla terapia ormonale sostitutiva convenzionale

e donne in premenopausa che presentano una riduzione della libido e livelli di T ai limiti inferiori), insufficienza ovarica (ovariectomia monolaterale, isterectomia, menopausa precoce, chemio e radioterapia, amenorrea ipotalamica), insufficienza surrenalica (spontanea o chirurgica), fattori combinati (ipopituitarismo, insufficienza ovarica o surrenalica su base autoimmune), cause iatrogene (terapia con estrogeni esogeni soprattutto per via orale, antiandrogeni, contraccettivi orali, agonisti del GnRH, somministrazione cronica di corticosteroidi) (1).

La terapia androgenica

Dati sull'uso terapeutico degli androgeni in donne in menopausa, comunque sintomatiche nonostante l'utilizzo di una terapia estrogenica, risalgono a più di 50 anni fa e negli ultimi 30 anni varie formulazioni di androgeni (per via iniettiva, sottocutanea, orale, sublinguale, cutanea in cerotti e in gel per uso topico e vaginale) sono state utilizzate, in assenza di una specifica indicazione per i disturbi sessuali, per migliorare desiderio, soddisfazione, abilità ad ottenere l'orgasmo e iniziativa sessuale. Anche se la terapia ormonale convenzionale a base di estrogeni (ERT) può dimostrarsi efficace per l'atrofia vaginale, aumentando la lubrificazione vaginale e riducendo la dispareunia, non sembra aumentare significativamente il desiderio o l'attività sessuale e molte donne con sintomi sessuali risultano non responsive. Lo stesso può verificarsi in donne con menopausa naturale altamente sintomatiche e non responsive alla terapia ormonale sostitutiva con estrogeni (HRT) (14). In un'ottica sessuologi-

ca la scelta terapeutica deve essere personalizzata e tenere conto delle differenze sostanziali tra i diversi schemi di terapie ormonali, in termini di molecole, dosaggio, modalità di somministrazione, meccanismo d'azione e metabolismo, al fine di ottenere una adeguata estrogenizzazione e di non indurre un deficit androgenico. Il tipo di ERT/HRT influenza, infatti, la quota degli steroidi sessuali biodisponibili a livello degli organi bersaglio e il milieu androgenico ovarico e surrenalico (15,16). Nonostante le difficoltà metodologiche nel porre una diagnosi di insufficienza androgenica, i dati della letteratura dimostrano che la sintomatologia sessuale è responsiva alle terapie androgeniche (17). Pertanto, la North American Menopause Society, pur in assenza di terapie androgeniche approvate dalla FDA con l'indicazione specifica per i disturbi sessuali, ha recentemente affermato che le donne in postmenopausa in terapia estrogenica che lamentano un disturbo del desiderio ipoattivo associato a disagio (HSDD) sono candidate per una terapia sostitutiva a base di testosterone, preferibilmente per via transdermica al fine di evitare il primo passaggio epatico, al dosaggio più basso possibile e per il periodo necessario al fine terapeutico (18). Per contro, l'Endocrine Society ha pubblicato recentemente delle linee guida che, pur riconoscendo l'efficacia del testosterone nella menopausa chirurgica, suggeriscono delle cautele sul piano diagnostico e terapeutico a lungo termine (19). Allo stato attuale, però, i dati di sicurezza che derivano dal monitoraggio delle donne che hanno preso parte ad una serie di studi clinici multicentrici randomizzati e controllati verso placebo condotti nella menopausa

chirurgica in terapia estrogenica sono rassicuranti. Tali studi hanno chiaramente dimostrato come l'aggiunta di testosterone per via transdermica (300 mcg) per 24 settimane migliora significativamente rispetto al placebo l'attività sessuale soddisfacente e il desiderio sessuale, oltre che l'eccitazione, l'orgasmo, il piacere, la responsività e l'immagine di sé, riducendo significativamente il disagio e la preoccupazione delle donne in menopausa chirurgica con HSDD. Inoltre, 300 mcg di testosterone per via transdermica per 24 settimane hanno dimostrato un buon profilo di tollerabilità, dal momento che il numero di eventi avversi è stato sovrapponibile a quello riscontrato nelle donne che assumevano placebo. Infine, con questo schema di trattamento non si sono rilevate alterazioni significative del profilo metabolico, pur ripristinando i livelli di testosterone circolanti a livelli simili a quelli della perimenopausa (20-22). Risultati analoghi sulla funzione sessuale sono stati recentemente ottenuti in uno studio multicentrico randomizzato e controllato verso placebo condotto nella menopausa naturale in terapia con estrogeni e progestinici (23).

Conclusioni

La salute sessuale è un importante aspetto dell'approccio clinico alla donna in età menopausale. Le donne possono anche non iniziare una conversazione sul tema in modo spontaneo, ma apprezzano quasi sempre di essere interrogate sulla loro vita sessuale. Alcune semplici domande possono aiutare il ginecologo a stabilire una relazione tra l'insorgenza dei sintomi sessuali e l'evento menopausa, mentre può essere necessaria una formazione specifica per

determinare in che modo fattori diversi dai cambiamenti ormonali condizionino il quadro complessivo della salute sessuale.

Mentre gli estrogeni influenzano la recettività sessuale sia a livello centrale (consapevolezza) che periferico (lubrificazione), il testosterone direttamente o attraverso l'aromatizzazione in estradiolo a livello del sistema nervoso centrale contribuisce alla motivazione all'attività sessuale (desiderio) e costituisce un fattore iniziante il ciclo di risposta sessuale. Pertanto, il suo utilizzo in donne in postmenopausa che riferiscono un disturbo del desiderio sessuale ipoattivo (HSDD) rappresenta una nuova frontiera nella cura dei sintomi sessuali aprendo, comunque, anche nuove prospettive in altre aree della salute della donna.

BIBLIOGRAFIA

1. Androgen Insufficiency in women: the Princeton Conference. Rosen R et al (Eds.). Fertil. Steril. 2002, 77(4).
2. Nappi RE, Abbiati I, Ferdeghini F, et al. Androgen-insufficiency syndrome and women's sexuality. In: Genazzani A.R. (Ed.), Hormone replacement therapy and the brain. Parthenon Publishing Group Inc., London, UK, 2003, pp. 107-14.
3. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. J Endocrinol Invest 2003;26:97-101.
4. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3847-53.
5. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol 2005;187:169-96.
6. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv 2001;56:361-76.
7. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:645-51.
8. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. Br J Obstet Gynecol 2005;112:956-62.
9. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:405-13.
10. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005;294:91-6.
11. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2006;22:318-23.
12. Guay A, Davis SR Testosterone insufficiency in women: fact or fiction? World J Urol 2002;20: 106-10.
13. Davis S. Androgen replacement therapy: a commentary. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1886-91.
14. Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L, Kutner SJ, Wallen K, Notelovitz M. The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomized controlled trials. Menopause 2004; 11: 749-765.

15. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11:120-30.
16. Nappi RE. Sexuality and Menopause. In: Erkkola R (ed). *The menopause*. Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2006; pp. 143-54.
17. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2004;10:421-32.
18. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005;12:496-511.
19. Wierman ME, Basson R, Davis SR et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3697-710.
20. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9.
21. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-33.
22. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52.
23. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006;13:770-9.

NOVITÀ' IN TEMA DI TRATTAMENTI MEDICI DELL'ENDOMETRIOSI

Stefano Luisi, Francesco Calonaci, Sandro Razzi, Raffaele Battista, Lucia Lazzeri, Massimo Mazzini, Felice Petraglia

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione,
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Siena

Introduzione

L'endometriosi è una patologia ginecologica cronica, multifattoriale, caratterizzata dalla presenza di cellule endometriali al di fuori dell'utero. Questa patologia è tipica dell'età fertile e colpisce prevalentemente donne di età compresa tra la seconda e terza decade di vita, con un'incidenza del 16%, che può raggiungere il 30% in donne affette da infertilità. Attualmente è considerata una patologia sociale, spesso però misconosciuta e sottodiagnosticata. Si calcola infatti che nella maggior parte dei casi trascorrono diversi anni tra la comparsa dei sintomi, la diagnosi e la conseguente terapia.

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sul concetto che il tessuto endometriale ectopico è modulato dagli ormoni sessuali. La strategia terapeutica che viene utilizzata è quella di creare: 1) un clima ormonale ipoestrogenico atto a ridurre il trofismo delle lesioni endometrioidiche, 2) indurre una pseudo-deciduallizzazione attraverso trattamenti progestinici oppure estrogeno-progestinici. Le nuove opzioni terapeutiche nel trattamento medico dell'endometriosi si basano sugli stessi principi, ma utilizzano nuovi meccanismi d'azione. Fra queste nuove opzioni abbiamo i modulatori dei recettori per il progesterone (SPRMs), i progestinici somministrati per via locale e gli inibitori

dell'aromatasi. Inoltre, per il controllo del dolore pelvico sono stati utilizzati gli inibitori selettivi per la cicloossigenasi-2 (COX-2).

Modulatori dei recettori per il progesterone

I modulatori dei recettori per gli estrogeni (SPRMs) sono farmaci che possono produrre uno dei tre seguenti effetti (1):

1. TIPO I: ligandi che prevengono od attenuano il legame fra il progesterone e l'elemento di risposta al progesterone (2); agendo come antagonisti puri del progesterone. Un esempio di questo tipo di ligandi è rappresentato dagli steroidi configurati 13-a come l'onapristone e lo ZK135,695.

2. TIPO II: ligandi che promuovono il legame fra i recettori del progesterone ed il DNA degli elementi di risposta, ma la loro capacità di alterare l'espressione genica è altamente variabile e potrebbe essere sito-specifica (3). Un certo numero di molecole attuali si possono comportare in questo modo: RU486 (Mifepristone), ZK137,316, e gli SPRMs (J867, J956, J912, J1042) anche conosciuti come mesoprogestinici.

3. TIPO III: ligandi che promuovono il legame fra i recettori per il progesterone e gli elementi di

risposta al progesterone; la trascrizione non avviene in nessuna circostanza.

Quindi, i ligandi di tipo I o di tipo III agiscono come antagonisti puri, mentre i ligandi di tipo II agiscono come agonisti parziali o antagonisti, a seconda della dose, della presenza od assenza del progesterone sul sito d'azione. Ad oggi, solo i ligandi di tipo II sono stati utilizzati nel trattamento dell'endometriosi.

Gli antagonisti del progesterone e gli agonisti-antagonisti determinano atrofia endometriale nel modello animale. Tuttavia il meccanismo d'azione è completamente differente. Sembra che soprattutto l'antagonista RU-486 determini una degenerazione periarteriolare delle arterie endometriali spiraliformi con conseguente atrofia endometriale. Anche gli agonisti parziali determinano una diminuzione del numero e del calibro delle arterie spirali, ma non c'è evidenza di nessuna degenerazione periarteriolare (1).

Il Mifepristone (RU-486) fu il primo ad essere usato per il trattamento dell'endometriosi. La posologia giornaliera di questo farmaco oscilla fra i 50 mg e i 100 mg, con effetti collaterali che comprendono effetti vasomotori (vampate), affaticamento, nausea ed alterazioni transitorie dei valori delle transaminasi epatiche. Non è stato riportato nessun effetto sul profilo lipidico o sulla densità minerale ossea. La capacità del Mifepristone di produrre una regressione delle lesioni endometriotiche è stata variabile e sembra dipendere dalla durata del trattamento. Studi clinici della durata di due mesi su modelli murini (4) e di tre mesi su modelli umani (5) non sono riusciti a produrre la regressione della malattia. Tuttavia, sei mesi di terapia determinano una

visibile diminuzione della malattia nelle donne trattate (6). Dati non controllati suggeriscono la possibile efficacia sul dolore associato all'endometriosi, sebbene i numeri dei soggetti studiati siano piccoli (5). Nessun dato è stato ancora raccolto sull'aumento della fertilità.

I mesoprogesterinici sono antagonisti parziali del progesterone ed inoltre in alcuni tessuti si comportano come il progesterone. Questo effetto misto di agonismo-antagonismo potrebbe dimostrare che uno SPRM possa inibire la crescita endometriale senza indurre gli effetti sistemici del progesterone, come la tensione mammaria, la depressione e la ritenzione dei liquidi.

Il Mesoprogesterone J867 (asoprisnil), attualmente nella terza fase degli studi clinici, è già stato utilizzato in studi in vitro nel trattamento dei leiomiomi e dell'endometriosi (7) ed i risultati clinici iniziali hanno suggerito l'efficacia nel ridurre il dolore con minimi effetti collaterali (8).

Un altro recente studio ha rilevato l'efficacia di un progestinico, il desogestrel, sul dolore pelvico associato all'endometriosi. Un miglioramento significativo è stato osservato sia sul dolore pelvico che sulla dismenorrea dopo 6 mesi di trattamento, ed è stata osservata anche una parallela diminuzione dei livelli sierici di CA-125 ($p < 0.001$) (9). Il Desogestrel potrebbe rappresentare quindi una terapia sicura e a basso costo per il trattamento del dolore pelvico ricorrente dopo chirurgia conservativa per endometriosi di stadio I-II.

Uso locale dei Progestinici

Negli ultimi anni nuove vie per la somministrazione ormonale sono divenute di uso corrente.

In particolare, la somministrazione locale (intrauterina o vaginale) di estrogeni, progestinici o estro-progestinici è stata descritta per la terapia ormonale sostitutiva, per la contraccezione e la menorragia. Per le donne affette da endometriosi, ci sono adesso nuovi dati sull'uso locale dei progestinici (levonorgestrel e danazolo).

Levonorgestrel intrauterino

Il Levonorgestrel intrauterino (LNG-IUS) esercita un'azione sull' endometrio, che diventa atrofico ed inattivo senza sopprimere l'ovulazione. Infatti, è stato dimostrato che il LNG-IUS determina una diminuzione nella proliferazione endometriale ed un aumento dell' apoptosi nelle ghiandole e nello stroma endometriale (10).

Questa struttura a forma di T, include un serbatoio posizionato lungo il braccio verticale che contiene 52 mg di LNG. Il tasso di rilascio è di 20 µg/die ed il dispositivo può essere lasciato in sede per al massimo 5 anni. Inoltre, le linee guida di riferimento del Royal College degli ostetrici e dei ginecologi ha affermato che grazie all'uso di questo dispositivo medicato intrauterino il controllo del dolore è mantenuto per almeno 3 anni (11, 12). La somministrazione intrauterina di LNG, con la sua distribuzione diretta sui tessuti pelvici, determina una concentrazione locale maggiore rispetto ai livelli plasmatici. Sebbene un assorbimento sistemico sia sempre presente, determinando alcuni effetti collaterali, l'assorbimento locale sembra avere un'efficacia superiore con effetti collaterali limitati aumentando la compliance della paziente in particolar modo durante il trattamento di lunga durata (13, 14). Questo sistema medicato sembra alleviare

la dismenorrea correlata all' endometriosi ricorrente ed il dolore pelvico cronico associato all' endometriosi profonda. Il suo uso dopo chirurgia conservativa per endometriosi sintomatica, riduce significativamente il rischio a medio termine di ricorrenza della dismenorrea moderata o severa ed offre un più alto grado di soddisfazione alla paziente.

Questi risultati sono probabilmente dovuti sia allo stato di amenorrea/ipomenorrea che si viene a creare, che all'atrofia endometriale indotta nella maggior parte delle donne dall'azione del levonorgestrel liberato localmente.

L'uso del LNG-IUS rappresenta un reale avanzamento anche nel trattamento dell' adenomiosi (15). L'efficacia del LNG-IUS nel trattamento dell' adenomiosi è data dalla decidualizzazione, dalla successiva conseguente marcata atrofia dell' endometrio e dall' azione diretta dell'ormone sui foci adenomiosici (16). Il LNG-IUS è stato indicato inoltre per indurre una down-regulation dei recettori estrogenici sia nei compartimenti ghiandolari che stromali dei tessuti endometriali, prevenendo una ulteriore stimolazione da parte degli estrogeni e portando all' atrofia ed al restringimento dei foci adenomiosici (17).

Danazolo intrauterino.

Il danazolo somministrato per via orale è stato comunemente usato nel trattamento medico del dolore associato all' endometriosi, ma il suo uso è limitato pesantemente dalla severità degli effetti collaterali, in special modo nelle terapie di lunga durata, con una conseguente bassa compliance della paziente. Di conseguenza, una somministrazione locale, intrauterina o vaginale,

sembra rappresentare un'opzione realmente attraente.

È ormai noto che il danazolo agisce direttamente sul tessuto endometriotico in vitro ed in vivo inibendo la sintesi del DNA ed inducendo l'apoptosi.

Dal momento che, il tessuto adenomiotico nel miometrio si collega direttamente alla superficie dell'endometrio ed alla cavità uterina attraverso i dotti delle ghiandole endometriali, il danazolo somministrato all'interno della cavità uterina viene trasportato direttamente al tessuto adenomiotico e successivamente nei tessuti vicini.

Dati promettenti sono stati riportati riguardo ad un dispositivo intrauterino al danazolo in donne affette da adenomiosi (18). Infatti, in queste pazienti l'inserzione di questo dispositivo intrauterino medicato ha mostrato la sua efficacia non solo nella remissione della dismenorrea e della ipermenorrea, ma è risultato anche efficace in pazienti infertili, permettendo il concepimento dopo la sua rimozione (18).

In un recente studio, abbiamo valutato prospettivamente l'efficacia del rilascio intrauterino continuo di danazolo per migliorare la dismenorrea, il dolore pelvico cronico e la dispareunia associati alla endometriosi moderata o severa (19). Sono state incluse nello studio 18 donne con una diagnosi istologica di endometriosi eseguita dopo trattamento laparoscopico per la presenza di cisti ovariche o sterilità inspiegata associata a dismenorrea, dolore pelvico cronico o dispareunia. Tutte le pazienti avevano sospeso qualsiasi trattamento medico fino a 2 mesi prima dell'arruolamento e nessuna di loro aveva immagini ultrasonografiche transvaginali caratteri-

stiche per endometriosi. Un sistema intrauterino danazolo-caricato contenente 400 mg di danazolo (Fuji Latex, Tokyo, Giappone) è stato inserito nella cavità uterina in anestesia locale, entro 7 giorni dal ciclo mestruale ed il dispositivo è stato quindi mantenuto per 6 mesi senza alcuna terapia medica aggiuntiva.

L'intensità della dismenorrea, della dispareunia e del dolore pelvico cronico è stata valutata il primo giorno del mese per 6 mesi, usando una scala analogica visiva del dolore (punteggio ≥ 6 = dolore moderato o severo). Tutte le pazienti arruolate hanno avuto un punteggio consistente con dolore moderato o severo.

L'analisi statistica ha incluso l'analisi della varianza (ANOVA) per la ripetizione di misure attraverso il post-hoc test con risultato statisticamente significativo con $p < 0.05$.

Tutte le pazienti hanno completato il follow-up. La dismenorrea, la dispareunia ed il dolore pelvico cronico hanno dimostrato una diminuzione statisticamente significativa già dopo il primo mese di terapia ($p < 0.01$), con un effetto persistente per 6 mesi (Figura 1). L'unico effetto collaterale riferito è stato lo spotting durante il primo mese di applicazione in due casi. In un solo caso la IUS è stata rimossa e riposizionata successivamente dopo 2 mesi a causa della sua dislocazione.

Questi risultati dimostrano che questo sistema intrauterino rilasciante danazolo, rappresenta un trattamento efficace e conservativo per il miglioramento di tutti i sintomi dolorosi associati all'endometriosi e per il controllo della menorragia associata all'adenomiosi.

Danazolo vaginale

La somministrazione vaginale di danazolo, attraverso l'utilizzo di un anello vaginale, è stata testata con risultati incoraggianti in pazienti con endometriosi profonda (20).

Inoltre, la somministrazione di un gel per via vaginale, contenente danazolo (100 mg/die in 0,2 ml) per 4 mesi, ha effettivamente ridotto la dismenorrea ed il dolore pelvico associato all'endometriosi in 24 donne (21).

In uno studio prospettico eseguito presso la nostra clinica, è stata dimostrata l'efficacia nella somministrazione di danazolo per via vaginale, nel trattamento di donne affette da endometriosi profonda ricorrente. In 21 pazienti affette da endometriosi profonda, dopo aver eseguito il trattamento laparoscopico, è stata somministrata una dose di 200 mg die di danazolo in cpr per via vaginale per 12 mesi, ed è stato valutato dopo tre e sei mesi il loro stato di benessere attraverso una scala visiva per il dolore, una valutazione ultrasonografica e il profilo ematochimico completo. La dismenorrea, la dispareunia ed il dolore pelvico cronico sono diminuiti significativamente dopo già tre mesi di terapia ($p < 0.01$) e sono scomparsi dopo sei mesi di trattamento ($p < 0.01$) senza alterazione nei parametri metabolici e trombofilici e con pochi effetti collaterali locali riferiti (Figura 2). Inoltre grazie allo studio ultrasonografico con sonda transvaginale e transrettale è stata dimostrata anche una diminuzione nel volume dei noduli presenti nel setto retto-vaginale (Figura 3) (22).

In conclusione, la somministrazione locale di danazolo, sia intrauterino che vaginale, ha dimostrato di essere un trattamento efficace e

conservativo nella dismenorrea, nel dolore pelvico cronico e nella dispareunia associate all'adenomiosi ed alla endometriosi profonda. Non da meno, la somministrazione intrauterina di Levonorgestrel ha dimostrato una buona efficacia, effetti collaterali limitati e una buona compliance per la paziente nel trattamento a lungo termine per endometriosi. Infine, come vantaggi addizionali, LNG-IUS non determina ipoestrogenismo, divenendo il trattamento di prima scelta nei casi di dolore pelvico cronico associati all'endometriosi in donne che non desiderano una gravidanza.

Gli inibitori dell'aromatasi

Nelle donne affette da endometriosi esistono altre due importanti fonti estrogeniche: il tessuto periferico e le cellule endometriosiche. I tessuti periferici come il tessuto adiposo ed i fibroblasti cutanei hanno la capacità di convertire gli androgeni in quantità significative di estrogeni (23). Inoltre, grandi quantità di estrogeni possono essere prodotte localmente all'interno dell'endometrio ectopico con un meccanismo apocrino (24) attraverso l'espressione dell'enzima aromatasi (24). Questo enzima, non espresso nell'endometrio normale, è stimolato dalle prostaglandine E2 (PGE2); la risultante produzione estrogenica stimola a sua volta la produzione di prostaglandine E2, facendo aumentare ancora di più il livello estrogenico.

Questo enzima rappresenta quindi un evidente obiettivo terapeutico, e gli inibitori dell'aromatasi sono stati testati in topi affetti da endometriosi, con buoni successi (24).

Inoltre sono stati pubblicati tre case reports sull'argomento: l'utilizzo di anastrozolo in una donna in post-menopausa affetta da endometriosi severa (25, 26); l'utilizzo di letrozolo in una paziente di 31 anni ovariectomizzata per endometriosi ricorrente (27); l'utilizzo di letrozolo in una paziente in post-menopausa affetta da endometrioma pelvico ricorrente (28).

Tuttavia, la possibile perdita ossea enfatizza la necessità di porre attenzione nell'utilizzo di questa classe di farmaci e rinforza la necessità di eseguire studi clinici più ampi per determinare la loro efficacia e sicurezza.

Inibitori selettivi della Cicloossigenasi-2

La Cicloossigenasi (COX) è una proteina enzimatica, coinvolta nella sintesi delle PGE2 dal PGG2 ed esiste in due isoforme, COX-1 e COX-2.

La COX-2 è espressa nel normale epitelio ghiandolare endometriale, così come nell'endotelio vascolare, mostrando alcuni suoi cambiamenti durante il ciclo mestruale, diminuendo durante la fase proliferativa e raggiungendo il picco massimo durante nella fase secretiva dell'endometrio. L'espressione della COX-2 è stata recentemente dimostrata nelle cellule endometriali ectopiche in concentrazioni più alte rispetto all'endometrio eutopico (29).

Il rilascio di PGs nella cellula endometriale ectopica sembra essere coinvolto nella patogenesi dell'endometriosi, e alte concentrazioni di prostaglandine sono state trovate nel liquido peritoneale di queste pazienti.

Farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi (NSAIDs) inibiscono la sintesi di prostaglan-

dine ad entrambi i livelli, COX-1 e COX-2, ed il loro uso per il trattamento dell'endometriosi è stato largamente studiato.

Nostri recenti studi hanno testato l'efficacia nel controllo del dolore con la somministrazione, in pazienti affetti da endometriosi media, di COX-2 inibitori specifici. I nostri risultati suggeriscono che un COX-2 inibitore specifico, somministrato al dosaggio minimo, è efficace contro i sintomi del dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico cronico) associati all'endometriosi. Dall'altro lato il blocco dell'angiogenesi nei foci endometriosici può essere responsabile di un effetto a lungo termine nella prevenzione delle ricadute della malattia.

In conclusione, anche se questi risultati preliminari e le relative ipotesi devono essere confermate in un largo numero di pazienti, la somministrazione di inibitori specifici della COX-2 è sicura ed appare utile nel controllo del dolore associato all'endometriosi (30).

Conclusioni

Negli ultimi anni, la ricerca rivolta a chiarire i meccanismi dell'endometriosi, ha sviluppato nuovi trattamenti medici, ed infatti, sono state studiati non solo nuovi farmaci, ma anche nuove vie di somministrazione per gli ormoni. La somministrazione intrauterina e/o vaginale di progestinici, quali il levonorgestrel ed il danazolo, sembra rispondere ad alcuni problemi relativi al trattamento dell'endometriosi per lunga durata in termini di efficacia e tollerabilità.

Il trattamento medico dell'endometriosi è significativamente influenzato dalla poca tollerabilità e dai numerosi effetti collaterali sistemici. Infatti,

sebbene esista già un ampio spettro di terapie mediche, la scelta terapeutica dipende dalla preferenza della paziente dopo una appropriata informazione riguardo i rischi, gli effetti collaterali ed i costi.

Le linee guida ESHRE per la diagnosi ed il trattamento dell' endometriosi, riguardo al trattamento ormonale di questa patologia pelvica, affermano che "la soppressione della funzione ovarica per sei mesi riduce il dolore associato all' endometriosi" e di conseguenza le terapie ormonali studiate (contraccettivi orali combinati, danazolo, gestrinone, medrossiprogesterone acetato, levonorgestrel ed agonisti del GnRH) sono equamente efficaci, ma i loro effetti collaterali ed i costi sono differenti.

Bibliografia

- 1 Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, et al. Antiproliferative effects of progesterone antagonist and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000; 65: 741-51.
- 2 Klein-Hitpass L, Cato ACB, Henderson K, et al. Two types of antiprogestins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Research* 1991; 19: 1227–1233
- 3 Elger W, Bartley J, Schneider B, et al. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonist and antagonistic activity. *Steroids* 2000; 65: 713–723.
- 4 Tjaden B, Galetto D, Woodruff JD & Rock JA. Time-related effects of RU486 treatment in experimentally induced endometriosis in the rat. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 437.
- 5 Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A & Yen SSC. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility* 1991; 56: 402.
- 6 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertility and Sterility* 1996; 65: 23–28.
- 7 Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC, Stanley TB, Wu C, Short SA, Thompson SK, Stewart EL, Laping NJ, Williams SP, Bray JD. A structural and in vitro characterization of Asoprisnil : a selective progesterone receptor modulator. *Molecular Endocrinology* 2007; 21 :1066-1081.
- 8 DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, Schubert G, Chwalisz K. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*. 2003;68:1019-1032
- 9 Razzi S, Luisi S, Ferretti C, De Simone S, Sartini A, Mazzini M, Petraglia F. Use of a minipill containing desogestrel in the treatment of recurrent endometriosis-associated pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 (in press)
- 10 Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001;16:2103-8.
- 11 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines n. XX, 2005. The investigation and management of endometriosis.
- 12 Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
- 13 Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device

- in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-65.
- 14 Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
 - 15 Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-5.
 - 16 Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
 - 17 Critchley HOD., Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998;13:1210-17.
 - 18 Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, Shawki OA. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-413.
 - 19 Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82:239-240.
 - 20 Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1952-1956.
 - 21 Janicki TI, Dmowsky WP. Intravaginal danazol significantly reduces chronic pelvic pain in women with endometriosis. Supplement to the Journal of the Society for Gynecologic Investigation (SGI) 2004 Annual Meeting, abs n. 266.
 - 22 Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007, in press.
 - 23 Bulun SE. Aromatase in aging women. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1999; 17: 349-358.
 - 24 Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K & Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Human Reproduction Update* 2000; 6: 413-418.
 - 25 Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:12-16.
 - 26 Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709-713.
 - 27 Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG*. 2004; 111:182-184

- 28 Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, De Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:455-457.
- 29 Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16:561–566.
- 30 Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffre W, Mazzini M, Petraglia F. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116:100-2.

COMPOSIZIONE CORPOREA, MENOPAUSA ED INVECCHIAMENTO

Angela Andreoli, Stefano Lello

Nutrizione e Fisiologia Umana, Università "Tor Vergata", Roma
Endocrinologia Ginecologica e Fisiopatologia della Menopausa, IRCCS-IDI, San Carlo, Roma

Abstract

La valutazione della composizione corporea (Body Composition, BC) è essenziale per valutare lo stato di salute in termini nutrizionali, sia a livello di popolazione sia a livello individuale, così come per valutare l'efficacia di strategie nutrizionali primarie e secondarie. Il concetto della BC è una parte essenziale della nutrizione umana, poiché consente la valutazione dello stato nutrizionale, e quindi dello stato di salute. Ancora controversi restano i relativi contributi della dieta e dell'esercizio fisico nel determinare la composizione corporea.

I cambiamenti di BC, che comprendono anche i cambiamenti di distribuzione del grasso corporeo, sono specialmente evidenti durante la transizione puberale ed il dimorfismo sessuale. Lo sviluppo e l'implementazione di tecniche più sofisticate può dare un contributo maggiore per determinare i livelli di assunzione raccomandata di tutti i nutrienti per i quali non ci sono ancora evidenze scientifiche sufficienti per stabilire le richieste. La sola eccezione è per la epidemiologia dell'osteoporosi, della quale iniziamo ad avere degli elementi di conoscenza su numeri abbastanza significativi. Infatti, l'uso di tecniche di misura della BC non costose e non invasive come l'impedenziometria, per lo screening di alterazioni della massa cellulare metabolicamente attiva, non sono state ancora sufficiente

mente validate rispetto a metodiche di riferimento.

Comunque, i campi di applicazione sono in rapida crescita: gravidanza, nati prematuri, ritardo di crescita, disordini alimentari, malattie neurologiche croniche, malattie gastrointestinali, sport, invecchiamento ed altri ancora.

In particolare, le alterazioni della BC correlate con l'età hanno un impatto sulla mortalità e sulla morbilità, così come sulla qualità della vita. La riduzione della massa muscolare (sarcopenia) ha un effetto sinergico con la riduzione della massa ossea (osteoporosi) nella patogenesi delle fratture traumatiche a bassa energia dell'anca negli anziani.

Lo scopo di questa review è stato quello di descrivere i concetti fondamentali della composizione corporea e le metodiche di misurazione, descrivere i cambiamenti della BC nel corso del passaggio da condizione premenopausale a stato postmenopausale e considerare i possibili effetti della terapia ormonale sostitutiva (Hormone Replacement Therapy, HRT) sui cambiamenti della composizione corporea che si verificano nella donna con l'inizio della menopausa.

Introduzione

Nei paesi industrializzati è in un aumento la percentuale della popolazione anziana e dei sog-

getti obesi. In aggiunta, malattie debilitanti, come quelle cardiovascolari ed il diabete, sono presenti nel soggetto obeso e negli anziani in generale.

La valutazione della composizione corporea è essenziale per conoscere lo stato di salute in termini nutrizionali, sia a livello di popolazione sia a livello individuale, come pure per indagare l'efficacia delle strategie nutrizionali preventive primarie e secondarie.

Ma cosa si intende per composizione corporea?

La composizione corporea, può essere suddivisa in diversi modelli. Il modello più semplice è quello detto bicompartimentale perché basato sulla distinzione tra massa grassa e massa magra. Secondo tale impostazione, la massa grassa è composta da lipidi, la massa magra invece da tutto il resto, ossia acqua (intracellulare ed extracellulare), ossa, proteine e glicogeno (1). Per misurare la composizione corporea esistono molte tecniche, alcune molto invasive o costose, tuttavia assai affidabili, altre invece più semplici, ma con margini di errore più elevati (2-4). D'altra parte, anche lo spettro di applicazione sta crescendo rapidamente: una precisa valutazione della "body composition" può risultare utile per definire al meglio i trattamenti da utilizzare nei ritardi della crescita, nei disordini alimentari, nelle condizioni neurologiche croniche, nelle malattie gastrointestinali ed in altre condizioni.

Esiste, comunque, come già anticipato, una controversia in merito al contributo relativo della dieta e dell'esercizio fisico nel determinismo della composizione corporea (5). Non sono molti, infatti, gli studi che hanno esaminato queste associazioni, soprattutto nel soggetto anziano,

per il quale invece il trascorrere degli anni può causare significativi cambiamenti nel rapporto tra grasso corporeo e muscolo. Le alterazioni della composizione corporea correlate all'età, come ad esempio la diminuzione della massa magra e l'aumento della massa grassa, incidono negativamente sulla mortalità, sulla morbilità, come pure sulla qualità della vita.

Non a caso, la sarcopenia, ossia la riduzione della massa muscolare, insieme all'osteoporosi si configurano tra le principali cause di fratture traumatiche a bassa energia della terza età (6). Per gli anziani praticare sport o, in generale, attività fisica è dunque un ottimo strumento di prevenzione, in quanto può concorrere a mantenere in buona salute sia la massa ossea sia la massa cellulare dell'organismo.

Il processo di invecchiamento è associato con cambiamenti significativi della composizione corporea, della distribuzione del grasso e del metabolismo di base (7).

In particolare, come già ricordato, si osserva una diminuzione della quantità di massa magra ed un aumento del tessuto adiposo. Studi sia di tipo cross-sectional sia longitudinali (8), evidenziano come la perdita di massa magra nell'uomo avvenga in misura preponderante tra i 40 ed i 60 anni, mentre nelle donne questa diminuzione è più marcata dopo i 60 anni. Questo processo ha importanti implicazioni sullo stato nutrizionale. La perdita di massa magra risulta, chiaramente, correlata alla diminuzione del metabolismo a riposo. D'altro canto, è dimostrato che un intervento nutrizionale accompagnato ad un aumento dell'attività fisica può rallentare questo processo di deplezione organica.

La prevalenza delle malattie croniche è elevata nelle persone anziane ed è legata, come molti altri problemi riguardanti in generale la salute, direttamente o indirettamente, allo stato nutrizionale. La prevalenza del basso peso o della perdita di peso è alta, specialmente nelle persone anziane istituzionalizzate, ed ancora più accentuata in quelle con patologia neoplastica.

La variazione del peso corporeo è stata per molto tempo considerato l'indice più adeguato per valutare sia la conseguenza dell'alterazione del metabolismo, sia lo stato nutrizionale. Questo indice è ritenuto oggi poco idoneo per misurare gli effetti reali dei vari trattamenti, in quanto una stessa variazione di peso può essere dovuta ad una variazione a carico di differenti tessuti o di differenti compartimenti fisiologici o anatomici.

Forme diverse di malnutrizione interessano soggetti in età differenti e in diverse condizioni socio-economiche. I deficit selettivi nell'assunzione di alimenti sono un problema emergente e notevolmente diffuso anche nei paesi ad elevato livello socio-economico, dove coinvolgono soggetti appartenenti ad alcune categorie a rischio, come anziani, ospedalizzati a lungo termine, alcolisti, tossicodipendenti, pazienti neoplastici.

Le conseguenze "cliniche" possono essere gravi e comportare alterazioni della funzione muscolare, a sua volta causa di riduzione della mobilità e della capacità di autogestione; la malnutrizione viene inoltre considerata un fattore di rischio per le fratture ossee, evidentemente contribuendo alla demineralizzazione ossea correlata all'età.

Un approccio innovativo al processo di accertamento e valutazione di uno stato di malnutrizione è rappresentato dalla misura della massa cellulare metabolicamente attiva (body cell mass, BCM). La BCM è un distretto funzionale corporeo comprendente tutti i tessuti ricchi di potassio, che consumano ossigeno ed ossidano substrati energetici, ed è quindi la componente metabolicamente attiva della massa magra. (9).

E' un compartimento funzionale fondamentale nel determinare il dispendio energetico, le necessità proteiche e la risposta metabolica dell'organismo agli stimoli fisiologici e patologici.

La "sarcopenia" è un termine generico che indica perdita di massa, qualità e forza muscolare (6). Una lenta e progressiva perdita di massa muscolare e forza avviene fisiologicamente dopo i trenta anni. I cambiamenti, associati con l'età, nel metabolismo proteico delle miofibrille, dello stato nutrizionale, della funzione neuromuscolare e della risposta tissutale ai fattori trofici, possono rappresentare un'importante causa di sarcopenia. Il significato funzionale di questi cambiamenti risulta fisiopatologicamente e clinicamente drammatico. La sarcopenia rappresenta uno dei principali fattori responsabili del deterioramento fisico e della disabilità nell'anziano. Sebbene esistano sostanziali informazioni sulla natura e la relazione dei cambiamenti con l'età, le informazioni disponibili riguardanti la composizione corporea sono spesso limitate dal numero dei soggetti presi in esame e dai limiti delle metodiche utilizzate. Infatti, per misurare la massa muscolare, uno dei principali problemi per la medicina clinica è bilanciare la precisione

e l'accuratezza della misura stessa con i costi e la invasività delle metodiche in uso.

A tal fine, sono stati messi a punto vari metodi che permettono una valutazione quantitativa della composizione corporea e delle sue variazioni.

Metodi di misura della composizione corporea

Fattori come l'età, il sesso, i livelli di adiposità, l'attività fisica e la razza influenzano la scelta del metodo. A seconda delle informazioni necessarie, sono disponibili diversi metodi per misurare la composizione corporea, ciascuno con vantaggi e limitazioni (4, 10).

Nella scelta del metodo sono da tenere in considerazione il costo, l'invasività, l'accuratezza e la precisione.

Il metodo ideale, infatti, dovrebbe disporre di caratteristiche di sicurezza, rapidità, riproducibilità, semplicità di esecuzione, costo e precisione tali da poter essere usato contemporaneamente per ampi studi su popolazione e per dettagliati studi sul singolo individuo.

I metodi più comunemente utilizzati si basano sul modello a "due-compartmenti" massa grassa e massa magra, poiché la quantità di grasso è di particolare interesse nutrizionale. Le tre metodiche usate più comunemente sono la pesata idrostatica, l'impedenza bioelettrica e la plicometria.

La pesata idrostatica è considerata la metodologia di riferimento o il "Gold Standard" delle tecniche di misurazione della composizione corporea fin dal 1095 e si basa sull'assunzione che il grasso ha una densità di 0.9 g/cm³ e la massa

magra una densità costante di 1.1 g/cm³ (11). Richiede immersione completa in acqua ed è utilizzata soprattutto a fini di ricerca. Evidentemente, non è applicabile alla rapida e semplice valutazione di grandi popolazioni.

La plicometria è stata usata come metodo semplice per misurare la percentuale di grasso corporeo ed è stata validata da Durnin and Womersley (12) con la pesata idrostatica.

L'impedenziometria (Bioimpedance Analysis, BIA) è un metodo indiretto per misurare l'acqua totale corporea. Da un punto di vista tecnico, l'impedenziometria misura la resistenza e la reattanza dell'individuo mediante l'uso di due coppie di elettrodi. Questa tecnica permette di ridurre gli effetti dell'impedenza di contatto e della interazione cute-elettrodi dovuta alla resistenza cutanea. Gli apparecchi in uso, tramite un microprocessore, convertono i dati bioelettrici del soggetto in percentuali di acqua corporea, massa magra e grasso corporeo sulla base di equazioni specifiche che richiedono anche i dati del peso, statura, età e sesso del soggetto. La BIA è una tecnica che utilizza modelli statistici per estrapolare valori di resistenza a frequenze molto alte e molto basse utilizzando valori di resistenza ottenuti a frequenze in cui la misura risulta affidabile (1-500 kHz). Questa tecnica è stata validata (13) e può costituire, in futuro, una tecnica affidabile per il monitoraggio dello stato di idratazione dei tessuti. (2, 14-16).

Il modello a due compartimenti assume che l'acqua, le proteine e i minerali della massa magra siano in rapporto costante tra loro. Tuttavia, la massa ossea, l'acqua e le proteine variano notevolmente a livello individuale, influenzate

dall'età, dal sesso, dalla razza e da fattori genetici, così come dalla dieta e dall'esercizio fisico. Un metodo più valido e preciso per misurare la BC è la densitometria a raggi X o "dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)" e divide il corpo in tre componenti: osso, massa magra e massa grassa. (17).

La metodica DXA (densitometria a doppio raggio fotonico) è stata utilizzata inizialmente per la misura della densità e del contenuto minerale osseo e solo recentemente è stata introdotta per misurare i tessuti soffici dell'organismo. La misurazione della massa grassa (Fat Mass, FM), del tessuto soffice privo di grasso (Soft Fat-Free Mass, SFFM), del contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content, BMC) e della densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD), viene eseguita con una scansione "total body", mentre, nella valutazione del rischio di frattura associata ad osteopenia/osteoporosi, le misurazioni vengono effettuate di solito a livello della colonna lombare e del femore, soprattutto per la misurazione della BMD.

Recentemente, un nuovo metodo è divenuto disponibile, ed è il pletismografo ad aria, il quale determina il volume corporeo grazie ad una tecnica di sottrazione: il volume corporeo è uguale alla riduzione del volume in una camera al momento dell'ingresso del soggetto (18). Questo nuovo pletismografo consiste in una struttura in vetroresina a due camere: il soggetto da esaminare viene fatto entrare e sedere in quella anteriore che viene chiusa, in quella posteriore vi è il sistema di misura che determina, per sottrazione, il volume corporeo. Il rapporto tra il peso e il volume del corpo, com'è noto, esprime la densità

corporea, a sua volta sommatoria delle diverse densità della massa magra e della massa grassa. Dalla misura accurata della densità si passa alla stima delle componenti corporee, quali Massa Grassa e Massa Magra.

La misura del Potassio 40 (40K) totale nel corpo è considerato già da tempo un "golden standard" per lo studio della massa corporea metabolicamente attiva in vivo. Il principio è basato sul fatto che il potassio è uno ione intracellulare (95%) presente, quasi esclusivamente, nella BCM (9). Quindi, conoscendo il K corporeo totale, si può risalire, con calcolo esatto, alla valutazione della BCM. Per misurare la quantità di K nell'organismo, si utilizza l'isotopo radioattivo 40K che è presente in proporzioni ritenute costanti (0.012%) rispetto al K, ed ha la peculiarità di emettere un caratteristico raggio gamma a 1.46 MeV.

Una misurazione accurata della BCM potrebbe essere estremamente utile nel giudicare lo stato nutrizionale di un soggetto o il grado di malnutrizione e le eventuali risposte a misure diverse di trattamento (1).

Considerata come una metodica in grado di determinare la Massa Corporea priva di Grasso e, come detto, in particolare la Massa Metabolicamente Attiva, si basa sulla presenza nell'organismo di una certa quantità dell'isotopo 40 del potassio (40K), costante rispetto al 39K, e in grado di emettere un caratteristico raggio gamma a 1.46 MeV, che può essere rilevato con apposite apparecchiature (Whole Body Counter) (19)

La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) sono considerate meto-

diche di riferimento, tuttavia improponibili, per l'alto costo e la invasività, nello screening su larga scala.

Composizione corporea ed Invecchiamento

Come precedentemente introdotto, l'invecchiamento è associato ad una perdita di massa ossea, massa muscolare, forza e performance fisica globale. Le donne sono maggiormente soggette a questi cambiamenti rispetto agli uomini.

Queste variazioni della BC hanno implicazioni significative per la salute e per le funzioni dell'individuo e presentano una associazione con malattie croniche, immobilità, cadute, elevato rischio di fratture, e declino funzionale (8).

Pertanto, considerare le opzioni preventive e terapeutiche per ottimizzare la composizione corporea nell'età adulta e nella terza età risulta essere un punto centrale nella valutazione globale e nel trattamento dei pazienti.

Trattamenti farmacologici sono disponibili per il mantenimento o il miglioramento della massa ossea, e l'interesse è focalizzato sugli agenti anabolizzanti per conservare o ristabilire la massa muscolare, e su quelli che potenzialmente possono limitare l'accumulo del tessuto adiposo.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che le modificazioni della composizione corporea dovute all'età sono correlate ad un eccesso di introito energetico, o ad una diminuzione del dispendio energetico per diminuita attività fisica, o ad entrambi i fattori. In aggiunta, uno scarso consumo di alcuni macro-nutrienti contribuisce alla perdita di massa ossea e muscolare (5)

La questione fondamentale, a livello clinico, è se i cambiamenti età-correlati possano o meno essere ritardati da un adeguato stile di vita. Sebbene non vi siano osservazioni sull'effetto delle abituali attività fisiche sulle modificazioni di BC, l'esercizio ha mostrato un effetto positivo sulla funzione muscolare (20). Infatti, i centri specializzati nella cura dell'anziano fortemente raccomandano e promuovono uno stile di vita molto attivo ed una vita poco sedentaria. (21).

Un'accurata misura della BCM può fornire un utile mezzo per stabilire un reale stato di salute e la possibilità di prevenzione della sarcopenia; infatti, dati della letteratura hanno confermato che una notevole diminuzione della BCM con l'età può portare a ridotte capacità funzionali nell'anziano (16).

Inoltre, è stato evidenziato che l'indice di massa corporea non discrimina la massa grassa dalla massa magra e non misura i cambiamenti che possono verificarsi con l'attività fisica e con l'età. (22); pertanto, una progressiva sarcopenia, in modo particolare negli uomini, può essere clinicamente silente e comparabile alla perdita di densità minerale ossea nell'osteoporosi, situazioni che spesso sono concomitanti (23).

In aggiunta, alla perdita di massa magra si manifestano deficit ormonali nella donna, ed il tessuto adiposo modifica la propria localizzazione e presentando una distribuzione prevalentemente addominale (obesità di tipo centrale). Come è noto, questi cambiamenti aumentano il rischio di malattie cardiocircolatorie.

Sowers et al. hanno seguito la BC in donne per un periodo di sei anni in perimenopausa ed hanno identificato come l'aumento del peso nei

sei anni fosse associato sia con un aumento della massa grassa sia con una perdita di scarsa entità, tuttavia reale, di massa muscolare scheletrica.

Questi cambiamenti della BC sono stati spiegati, non solo con l'aumentare dell'età associato al passare del tempo, ma anche con l'invecchiamento dell'ovaio, testimoniato dall'aumento dei livelli di FSH e dal verificarsi dell'inizio della menopausa.

E' necessario tenere presente come il tessuto adiposo divenga un vero e proprio organo endocrino piuttosto che una riserva passiva di stoccaggio di energia, considerando il fatto che gli adipociti sono siti di metabolismo steroideo (basti pensare alla ben nota conversione degli androgeni in estrogeni) e di produzione di leptina. Gli aumenti della massa grassa e la sua distribuzione a livello addominale nel periodo della menopausa rappresentano dei fattori di rischio per la malattia cardiovascolare. Quindi, non bisogna considerare soltanto l'eventuale aumento del peso che può verificarsi in menopausa, ma, in maniera più opportuna, è auspicabile anche una valutazione accurata della composizione corporea (24).

Da quanto esposto, è facile considerare come comprendere le opzioni preventive e terapeutiche per ottimizzare la BC svolga un ruolo centrale nella gestione del paziente di mezza età come in quello più anziano.

Aumento di peso e cambiamenti della composizione corporea in menopausa

Come è noto, la menopausa è caratterizzata dalla cessazione della produzione di estrogeni e

di progesterone da parte dell'ovaio; tale cambiamento comporta la comparsa nel breve termine dei classici sintomi menopausali (vampate, sudorazioni, disturbi del sonno e del tono dell'umore, etc) e di possibili conseguenze a medio (distrofia uro-genitale) e lungo termine (osteoporosi, malattie cardiovascolari). L'avvento della menopausa si può associare anche a cambiamenti nel peso e nella composizione corporea delle donne.

L'aumento di peso con accumulo centrale di grasso, comunemente riportato in menopausa, accresce il rischio di ipertensione, dislipidemia ed insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria, sono riconosciuti come componenti importanti di un gruppo di anomalie metaboliche che risultano essere correlate con l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari (25-27) nell'ambito della cosiddetta Sindrome Metabolica.

Alcuni studi hanno suggerito che l'aumento di peso sia legato ai cambiamenti ormonali in menopausa. La tendenza all'aumento di peso e l'obesità, i cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo e della composizione corporea sono componenti fondamentali di tale condizione (28, 29). Quindi, l'aumento di LDL colesterolo e l'aumento dei fattori di rischio per malattia coronarica (CHD), come ipertensione, ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia, insulino-resistenza, possono essere influenzati in maniera importante dall'aumento del peso (30).

La prevalenza dell'obesità nelle donne aumenta significativamente con il passare degli anni, fino a mostrare una tendenza alla riduzione in tarda età (31). In particolare, gli anni perimenopausali

sono caratterizzati da un aumento del peso corporeo. Effettivamente, nell'Healthy Women's Study (HWS), una osservazione longitudinale sui fattori comportamentali durante la menopausa condotta su donne sane inizialmente in premenopausa (range di età: 42-50 aa), ha mostrato come, dopo i primi tre anni di osservazione, vi fosse un aumento del peso corporeo medio di 2,25 kg(\pm 4.19) (30); in particolare, circa il 20 % delle donne aumentò di peso di 4.5 kg durante i primi 3 anni, mentre solo il 3 % perse una equivalente quota di peso.

In media, l'aumento di peso medio tra le donne sembra essere di 0.5 kg/anno durante tale periodo della vita, ma tale cambiamento appare associato più con il processo di invecchiamento piuttosto che con lo stato menopausale. In ogni caso, tale aumento di peso è metabolicamente sfavorevole, essendo associato, come già ricordato, con dislipidemia, ipertensione ed insulino-resistenza, a prescindere dallo stato menopausale. Nell'HWS, le donne che aumentavano di peso 4.5 kg o di più durante 3 anni di osservazione avevano un aumento medio di 17,2 mg/dl di colesterolo totale, in confronto ad un aumento medio di 4.2 mg/dl nelle donne che avevano perso peso o non avevano presentato variazioni significative (30). I livelli di LDL-colesterolo presentavano un aumento consensuale con l'aumento di peso sia nei soggetti in premenopausa sia in quelli in postmenopausa.

A differenza della associazione poco importante tra fattore menopausa ed aumento di peso rispetto alla più significativa associazione tra fattore età l'aumento di peso, per ciò che riguarda la distribuzione del grasso corporeo, le donne

entrate in menopausa tendono a presentare maggiori livelli di grasso corporeo, ma, soprattutto, mostrano una più importante distribuzione centrale (addominale) del grasso rispetto ai controlli di pari età in premenopausa.

In un importante studio della durata di sei anni, condotto su di una popolazione di donne in premenopausa, quelle che erano entrate durante il periodo di osservazione in postmenopausa avevano perduto una quantità superiore di massa magra (circa 3 kg vs 0.5 kg) ed avevano avuto un aumento di massa grassa (2.5 vs 1 kg) rispetto alle donne in premenopausa (28).

Studi cross-sezionali, che hanno utilizzato metodiche di misurazione accurate (TC, DXA) hanno mostrato un aumento di grasso centrale durante la menopausa. Altri studi, basati sulla misurazione del rapporto vita/fianchi (waist/hip ratio, WHR) hanno anche suggerito un aumento di grasso addominale associato con la menopausa (28,32).

Clinicamente, la obesità di tipo addominale si correla con un aumentato rischio di diabete di tipo II, dislipidemia, ipertensione arteriosa, alcuni tipi di tumori e, ovviamente, malattia cardiovascolare.

L'aumento di peso nelle donne in postmenopausa sembra essere correlato più a cambiamenti fisiologici e comportamentali associati con l'Aging piuttosto che con i cambiamenti ormonali. Sono stati osservati cambiamenti del metabolismo basale che possono in parte essere spiegati con un declino della massa magra, anche se la riduzione della attività ovarica può contribuire alla riduzione del metabolismo basale (33).

In ogni caso, la diminuzione del metabolismo basale ed una diminuzione della attività fisica, con o senza un eventuale aumento dell'intake calorico, potrebbero spiegare la tendenza all'aumento di peso. La diminuzione del grado di attività fisica in questa fascia di età appare correlato in maniera importante con l'aumento di peso (29).

Appare così plausibile che la carenza di estrogeni che caratterizza la menopausa possa modulare il rischio di malattie cardiovascolari anche attraverso le variazioni nella distribuzione del grasso corporeo. Ciò risulta essere avvalorato dal dato, mostrato utilizzando tecniche come DXA o TC, che la transizione premenopausa-postmenopausa si associa ad una deposizione selettiva di grasso a livello centrale.

Per ciò che riguarda l'effetto della terapia ormonale sostitutiva (HRT) sulla distribuzione del grasso corporeo, la maggior parte degli studi dimostrano che la HRT previene l'aumento della adiposità di tipo centrale, che viene invece riportato in donne senza terapia con estrogeni o trattate con placebo (34, 35). Inoltre, studi retrospettivi mostrano un minore WHR nelle utenti di HRT rispetto alle non utenti (36, 37). In particolare, uno studio (38) ha valutato l'impatto sulla composizione corporea e sulla distribuzione del grasso della HRT da sola o in combinazione con l'esercizio fisico. Lo studio era basato su 12 mesi di trattamento attivo e da 6 mesi di osservazione post-trattamento. Le donne trattate con esercizio fisico da solo o con HRT mostravano una riduzione sovrapponibile della circonferenza addominale dopo 12 mesi, ma le donne trattate anche con HRT presentavano una circonferenza

a 6 mesi post-trattamento minore rispetto alle donne trattate con solo esercizio fisico. Tutto ciò suggerisce come la HRT possa essere sinergica con l'esercizio fisico nella prevenzione dei cambiamenti della distribuzione del grasso corporeo in menopausa.

Dal punto di vista clinico, la distribuzione del grasso corporeo è un punto critico nei rapporti tra obesità e malattie cardiovascolari. Infatti, l'accumulo di grasso nella regione addominale è stato associato con un aumento del rischio di malattia e mortalità cardiovascolare (39,40) e, d'altra parte, una obesità di tipo ginoide (quindi con prevalente localizzazione gluteo-femorale) sembra essere metabolicamente più benigna (41).

La obesità addominale o viscerale è stata associata, in premenopausa come in postmenopausa, con uno stato dislipidemico caratterizzato da ipertrigliceridemia, ipoalfalipoproteinemia, un ridotto rapporto HDL2-colesterolo/HDL3-colesterolo, aumentata concentrazione di apolipoproteina B, una maggior proporzione di piccole particelle dense LDL ed un aumentato rapporto LDL-colesterolo/HDL-colesterolo (42,43). Questa condizione è associata ad insulino-resistenza con conseguente iperinsulinemia compensatoria (42,44,45), con aumento del rischio di morte da causa cardiovascolare (40). Quindi, a prescindere dallo stato ormonale, la obesità viscerale è associata con un profilo di fattori di rischio cardiovascolare alterato nelle donne.

Conclusioni

Ci sono sufficienti evidenze che suggeriscono come una sostanziale proporzione di quei cambiamenti di massa magra e massa grassa, che vengono chiamati “età-correlati”, siano in effetti da attribuire o ad un eccesso di introito energetico, o ad una diminuzione del dispendio energetico per diminuita attività fisica, o entrambi i fattori.

Una valutazione della massa magra della massa grassa fornisce informazioni riguardanti i cambiamenti della composizione corporea con o senza una variazione di peso corporeo. Esistono numerose tecniche non invasive e di facile utilizzo per valutare lo stato di nutrizione nei soggetti sani ed in quelli con patologie.

L'effetto della menopausa è fondamentalmente quello di determinare una distribuzione di tipo centrale (addominale) del grasso corporeo (di tipo androide), che è correlata con un aumento del rischio metabolico di tipo cardiovascolare. L'uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT) appare essere un fattore in grado di opporsi allo sviluppo di una obesità di tipo addominale.

Bibliografia

1. Forbes G.B. 1987, Human body composition. New York, NY: Springer
2. Heymsfield SB, Wang J, Heshka S, Kehayias JJ, Pierson RN. Dual-photon absorptiometry: comparison of bone mineral and soft tissue mass measurements in vivo with established methods. *Am J Clin Nutr.* 1989 Jun;49(6):1283-9.
3. Heyward VH. Evaluation of body composition. Current issues. *Sports Med.* 1996 Sep; 22(3): 146-56.
4. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000 Apr;80(2):649-80.
5. Fiatarone Singh MA. Benefits of exercise and dietary measures to optimize shifts in body composition with age. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11 Suppl 3:S642-52.
6. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Nov; 58(11): 1012-7.
7. Forbes GB. Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight *Am J Clin Nutr.* 1999 Dec;70(6):1025-31.
8. Janssen I. Influence of Sarcopenia on the Development of Physical Disability: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan;54(1):56-62.
9. Moore F.D., Olesen K.H., McMurray J.D., Parker H.V., Ball M.R., Boyden C.M. 1963, The body cell mass and its supporting environment. Philadelphia, PA: WB Saunders.
10. Deurenberg P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, Testolin G, Vigano R, Volllaard N. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Nov;55(11):973-9.
11. Fidanza F, Keys A, Anderson JT. Density of body fat in man and other mammals. *J Appl Physiol.* 1953 Oct;6(4):252-6.
12. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974 Jul;32(1):77-97.
13. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J and Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: A technological review (1997) *J Appl Physiol* 82:1542-1558.
14. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* 1986 Sep;44(3):417-24.
15. Heymsfield SB, Zimian W, Visser M, Gallagher D, and Pierson RN. Techniques used in the measurements of body composition: An overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:478S-484S.

16. De Lorenzo A., Andreoli A., Battisti P., Candeloro N, , Volpe SL, Di Daniele N. Assessment of Total Body Potassium in Healthy Italian Men. *Ann Hum Biol.* 2004 Jul-Aug;31(4):381-8.
17. Heymsfield S. B., Wang, Z. M., & Withers, R. (1996) Multi-component molecular-level models of body composition analysis. In: *Human Body Composition* (Riche, A., Heymsfield, S. B. & Lohman, T., eds.). Human Kinetics, Champaign, IL. pp. 129-147.
18. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Dec;27(12):1692-7.
19. Kotler, DP, Rosenbaum K, Allison DB, Wang J, and Pierson Jr RN. Validation of bioimpedance analysis as a measure of change in body cell mass as estimated by whole-body counting of potassium in adults. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(6):345-349.
20. Westerterp KR, Meijer EP. Physical activity and parameters of aging: a physiological perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Oct; 56 Spec No 2: 7-12.
21. Christmas C, Andersen RA. Exercise and older patients: guidelines for the clinician. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Mar;48(3):318-24.
22. Kyle UG, Morabia A, Schutz Y, Pichard C. Sedentarism affects body fat mass index and fat-free mass index in adults aged 18 to 98 years. *Nutrition.* 2004 Mar;20(3):255-60.
23. Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, Pierson RN, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Aug;279(2):E366-75.
24. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at mid-life: ovarian and chronological aging *J Clin Endocrin Metab.* 2006. as doi:10.1210/jc.2006-1393.
25. Kissebah AH, Krakover GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev,* 1994; 74: 761-811.
26. Deprès JP. Abdominal obesity is important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition,* 1993; 9: 452-459.
27. Deprès JP, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol,* 1994; 5: 274-289).
28. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition in menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med,* 1995; 123 (9): 673-675.
29. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med,* 1991; 151(1): 97-102.
30. Wing RR; Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med,* 1994; 154(4): 401-410.

31. Flegal KM, Carrol MD, Kucrmaski RJ, et al. Overweight and obesità in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998; 22(1): 39-47.
32. Tchernoff A, Poehlman ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res*, 1998; 6(3): 246-254.
33. Heymsfield SB, Gallagher D, Poehlman ET, et al. Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol*, 1994; 29(3-4): 377-389.
34. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*, 1991, 40: 1323-1326.
35. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 414-417.
36. Den Tonkelnar I, Seidell JC, van Noord PA, et al. Fat distribution in relation age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int J Obes*, 1990, 14: 753-761.
37. Troisi RJ, Wolf AM, Mason JE, et al. Relation of body fat in pre- and postmenopausal women. *Obesity Res*, 1995, 3 : 143-151.
38. Kohrt WM, Ehsani AA, Birge SJJ. HRT preserves increases in bone mineral density and reductions in body fat after a supervised exercise program. *J Appl Physiol*, 1998, 84: 1506-1512.
39. Donahue RP, Abbot RD, Bloom E, et al. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*, 1987; 1: 821-824
40. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA*, 1993, 269: 483-487.
41. Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism*, 1991, 40: 733-740.
42. Deprès JP, Moorjani S, Ferland M, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women: importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis*, 1989, 9: 203-210.
43. Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, et al. Regional fat distribution in women and risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 855-860.
44. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat obesity. *Int J Obes*, 1991, 15: 853-859.
45. Deprès JP, Nadeau A, Tremblay A, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes*, 1989, 38: 304-309.

IMPLICAZIONI CLINICHE DELLE MUTAZIONI DEL GENE CHE CODIFICA PER IL RECETTORE DELL'FSH

Alberto Revelli, Cristina Lussiana, Benedetta Guani e Marco Massobrio

Centro di Medicina della Riproduzione, Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche, Università di Torino, ASO OIRM-S. Anna, Torino

Introduzione

L'ormone follicolo stimolante (FSH) è essenziale in entrambi i sessi per la maturazione delle gonadi alla pubertà e per la produzione di gameti durante l'età fertile. L'azione dell'FSH è mediata dal legame col suo recettore specifico, localizzato sulla membrana cellulare delle cellule del Sertoli nel testicolo e delle cellule della granulosa nei follicoli ovarici.

Il recettore per l'FSH (FSHR)

Il recettore per l'FSH (Figura 1) appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G transmembrana. La porzione dell'FSHR deputata all'interazione con l'FSH si trova verso l'estremo N-terminale ed è in posizione extracellulare; la cinetica di legame è rapida, specifica, saturabile e temperatura-dipendente (1, 2).

Il *dominio extracellulare* dell'FSHR è composto da 349 aminoacidi ed è costituito da 10 ripetizioni di circa 24 aminoacidi con il caratteristico motivo LLR (leucine-rich-repeats). La natura anfipatica delle ripetizioni LLR consente loro di interagire sia con l'ormone che con il dominio transmembrana, che ha la funzione di stabilizzare strutturalmente la molecola del recettore. Il dominio extracellulare ha tre potenziali siti di glicosilazione ai residui 191, 199 e 293: il

pattern di glicosilazione può influenzare la capacità di legare l'FSH. La specificità del legame FSH-FSHR è data invece dai residui Phe165 e His274, ma in realtà quasi due terzi della porzione extracellulare sono coinvolti nel legame con la gonadotropina (1).

Il *dominio transmembrana*, composto da 264 aminoacidi, è formato da 7 α -eliche idrofobiche di 20-25 aminoacidi ciascuna separate le une dalle altre da "loop" intracellulari e extracellulari alternati. Nonostante la capacità di interazione dei "loop" extracellulari con l'FSH, questi non sono fondamentali per il legame con l'ormone, che è compito del dominio extracellulare. Due cisteine in posizione 442 e 517 formano un ponte disolfuro molto importante per la stabilità strutturale del recettore.

Il *dominio intracellulare* C-terminale è costituito dagli aminoacidi 631-695 ed è ricco di residui di serina e treonina; questi rappresentano potenziali siti di fosforilazione da parte delle chinasi intracellulari e svolgono il compito di attivare la trasduzione del segnale originato al momento del legame FSH-FSHR (3).

L'interazione del recettore con l'FSH interessa quindi gran parte del dominio extracellulare. L'attivazione recettoriale avviene mediante un

cambiamento conformazionale del recettore; inoltre, anche la dimerizzazione dell'FSHR è utile per stabilizzare l'avvenuto legame e per facilitare la trasduzione del segnale.

Dopo l'interazione con l'FSH, l'FSHR si accoppia ad una proteina G, che assieme al GTP (cofattore) stimola l'adenilato-ciclastasi di membrana a sintetizzare il secondo messaggero, l'AMP ciclico (cAMP). L'aumento del cAMP nelle cellule della granulosa, così come in quelle del Sertoli nel maschio, è un indice della funzionalità dell'FSHR e del corretto funzionamento dei primi processi che seguono il suo legame all'FSH. Il cAMP a sua volta attiva la proteina chinasi A (PKA) e la stimola a fosforilare alcuni substrati cellulari.

Il gene per l'FSHR

Il primo tentativo di clonaggio e sequenziamento del gene per l'FSHR risale al 1989 (1); attualmente la sua sequenza è conosciuta ed è depositata in GenBank con l'identificativo GenID:2492.

Il gene FSHR è situato sul cromosoma 2 in sede p21-p16. Esso occupa una regione che comprende 10 esoni e 9 introni (3). Il promotore del gene FSHR, che dà inizio alla sua trascrizione, è probabilmente situato tra la posizione -225 e -1 rispetto al codone di partenza. Nel promoter sono stati individuati due "response elements": la sequenza CACATG, che lega una famiglia di fattori trascrizionali detti "basic helix-loop-helix", e la regione Inr, spesso associata a promoters di geni cosiddetti "housekeeping" (3).

La presenza di mutazioni sulla sequenza di basi del gene FSHR comporta ripercussioni impor-

tanti sulla struttura aminoacidica del recettore, a loro volta rilevanti per l'espressione recettoriale a livello della membrana cellulare, per la capacità del recettore di interagire con l'FSH ed anche per la corretta trasduzione del segnale dato dall'FSH.

Esiste inoltre la possibilità di uno "splicing" alternativo del gene FSHR, che può originare differenti isoforme del recettore (4) aventi diverse proprietà di cinetica di legame con l'FSH.

Dal 1990 sono state scoperte e depositate in GenBank numerose sequenze attribuite al gene FSHR, tra le quali alcune differiscono per mutazioni puntiformi o sono esiti di "splicing" alternativi del gene.

Strategie di indagine per lo studio del gene FSHR e della proteina FSHR

Le tecniche di indagine utilizzate per studiare il recettore per l'FSH ed il suo gene sono diverse a seconda che si indaghi la sequenza genica e le sue varianti oppure la struttura e la funzione della proteina recettoriale codificata da tali varianti. L'approccio di indagine sul gene (genotipo) è spesso seguito o condotto in parallelo all'indagine sulla proteina recettoriale (fenotipo). Diversi gruppi di ricerca hanno messo a punto tecniche basate sulla "polymerase chain reaction" (PCR), che permette di amplificare l'intero gene dell'FSHR o parti di questo. Numerosi studi si rifanno alle metodiche utilizzate originariamente da Gromoll, autore dei primer e dei protocolli per 16 procedure di PCR che amplificano l'intero gene FSHR (5). La maggior parte dei primer impiegati in questi studi hanno come sequenza target l'esone 10 perché esso codifi-

ca ben 410 dei 695 aminoacidi che compongono l'FSHR.

L'identificazione di alcuni polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) all'interno degli esoni del gene ha consentito la messa a punto di diverse metodiche di PCR-RFLP (6, 7, 8, 9, 10, 11), mediante le quali tramite una semplice digestione enzimatica seguita da corsa elettroforetica su gel di agarosio è possibile distinguere tra individui omozigoti e eterozigoti per ogni mutazione puntiforme del gene FSHR che si intenda esaminare.

Se la PCR rappresenta il primo approccio per studiare il gene per l'FSHR, sono numerose le tecniche che ad essa conseguono. Una volta ottenuto il DNA amplificato, questo può essere sottoposto a sequenziamento o può essere utilizzato per alcune analisi (SSCP o DDGE) finalizzate ad identificare la natura delle mutazioni puntiformi.

Talvolta la PCR amplifica regioni geniche che vengono trasferite mediante transfezione del DNA all'interno di cellule ospiti al fine di studiare le differenze di espressione e legame con l'FSH tra il recettore "wild-type" e il recettore codificato dalla sequenza genica mutata. Nel corso degli anni sono stati utilizzati come accettori di queste procedure di transfezione numerosi tipi cellulari, ad esempio le cellule COS-7 (12, 13, 14, 15, 9, 16), 293-T (6) e MSC-1 (9). Una volta ottenuta una linea cellulare transfettata che esprime in modo stabile il recettore mutato, si può procedere a studi di cinetica del legame con l'FSH oppure si può studiare come le mutazioni indotte nel gene determinino una variazione della risposta

cellulare in termini di sintesi di cAMP o di altri secondi messaggeri.

Mutazioni del gene per l'FSHR

Il database del National Centre for Biotechnology Information include 731 mutazioni puntiformi del gene per l'FSHR. Dal momento che la ricerca di queste mutazioni avviene studiando pazienti con alterazioni della funzione riproduttiva, le mutazioni sono classificate come attivanti, inattivanti o neutre, a seconda del funzionamento dell'FSHR nel fenotipo manifestato.

Mutazioni neutre

Un esempio di mutazione neutra è quella situata sul promoter del gene nella posizione -29, ed è rappresentata da una sostituzione G→A su un potenziale sito di legame per il fattore di trascrizione c-ETS (17). Studi di transfezione di questa variante mutata nelle cellule COS-7 hanno rilevato che le cellule che esprimono il recettore mutato non mostrano differenze di attività recettoriale rispetto alle cellule con l'FSHR "wild-type" (3).

Mutazioni attivanti

Nella regione del gene FSHR codificante la proteina recettoriale sono state identificate cinque mutazioni, che si riflettono in altrettante variazioni aminoacidiche sull'FSHR: tre di esse non sono state indagate a fondo, mentre due sono oggetto di numerosi studi (Ala307→Thr e Ser680→Asn). Il residuo aminoacidico in posizione 307 è cruciale per l'interazione tra FSH e FSHR e non è comune a tutti i recettori per le gonadotropine, ma è specifico per ciascuna

gonadotropina. Il residuo aminoacidico 680 si trova invece all'interno del dominio intracellulare del recettore, in una regione anch'essa altamente specifica.

I due tratti del gene FSHR che codificano per gli aminoacidi in posizione 307 e 680 del FSHR sono in "linkage disequilibrium" tra loro e originano due varianti alleliche: la variante Ala307-Ser680 (detta AS) e la variante Thr307-Asn680 (detta TN), la cui presenza è stata riscontrata in differenti gruppi etnici utilizzando la PCR-RFLP (9). La variante allelica TN è più frequente della variante AS, riscontrandosi nel 60% dei soggetti presi in esame (4, 6, 18); esistono anche altre due varianti molto più rare (AN e TS), che vengono ritrovate solo sporadicamente all'interno di alcuni gruppi etnici. E' stata studiata la relazione esistente tra la presenza dell'una o dell'altra variante allelica AS e TN e taluni markers di riserva ovarica (livelli basali di FSH, estradiolo e inibina A, numero di follicoli antrali, volume ovarico), sia in donne normali, sia in pazienti con ovaio policistico (PCOS). Sono anche state studiate donne sottoposte a stimolazione ovarica controllata con gonadotropine per fecondazione in vitro (FIVET), pazienti che sviluppavano una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) e donne affette da esaurimento ovarico precoce (POF) (19, 20, 21).

E' descritta una differente risposta alla stimolazione ovarica con FSH in donne che presentano varianti in posizione 680 (7, 8, 11, 20, 21). Una buona risposta all'FSH esogeno è più frequentemente riscontrabile nelle donne con la variante Ser680→Asn, mentre in donne che presentano una risposta insufficiente alla gonadotropina

(resistenza all'FSH) si ritrova la serina in posizione 680. La struttura recettoriale Ser680 è anche associata a livelli basali di FSH più elevati (19), oltre alla necessità di ricevere dosi maggiori di FSH per ottenere una buona risposta in termini di crescita follicolare se la paziente viene sottoposta a induzione della superovulazione per FIVET (6, 7, 11). A causa della maggior resistenza ovarica all'FSH esogeno, nel corso della stimolazione ovarica i livelli di estradiolo delle pazienti Ser680 sono generalmente più bassi della media, a meno che non si aumenti la dose di FSH fino a quella massimale (20).

In uno studio condotto su donne giapponesi, la percentuale di gravidanza clinica per transfer embrionario appare significativamente più alta nei sottogruppi di pazienti con variante Ser680→Asn dell' FSHR rispetto ai soggetti con variante Ser680 (8). In questo studio, come in altri (7), la percentuale di donne sottoposte a FIVET che presentava un FSH basale inferiore a 6.5 IU/L era maggiore nel sottogruppo Ser680→Asn, che infatti dimostrava una risposta ovarica più vivace all'FSH esogeno, una produzione di ovociti più abbondante e un outcome migliore della terapia (8). E' interessante rimarcare che anche le pazienti con variante Ser680→Asn hanno una risposta modesta alla superovulazione nel caso siano in età avanzata ed abbiano FSH basale elevato (21): quando la riserva ovarica follicolare è ridotta anche le pazienti Ser680→Asn hanno una prognosi riproduttiva modesta nonostante questo polimorfismo fenotipico conferisca loro un vantaggio in termini di responsività ovarica all'FSH esogeno.

Le pazienti eterozigoti per il tratto di gene che porta la mutazione codificante per la variante Ser680→Asn sono quelle che rispondono in maniera più equilibrata all'iperstimolazione ovarica controllata con FSH ed hanno una frequenza di ipo- e iper-risposte inferiore rispetto alle pazienti omozigoti per una delle due varianti alleliche Ser680 e Ser680→Asn (11). Le pazienti omozigoti per l'asparagina in posizione 680 (variante Ser680→Asn in omozigosi) sono soggetti a rischio per la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS): sono particolarmente responsive all'FSH, tendono a reclutare numerosi follicoli contemporaneamente e i livelli circolanti di estradiolo in corso di stimolazione risultano particolarmente elevati (20). I polimorfismi in posizione 680 e 307 del FSHR sembrano essere correlati anche con il grado di severità della OHSS iatrogena. Le varianti con Ala307 e Ser680 risultano più frequenti in donne che sviluppano OHSS di grado lieve, mentre le varianti Ala307→Thr e Ser680→Asn sono presenti più spesso in donne che sviluppano OHSS di grado severo (3, 23). Daelemans (22) concorda sul fatto che la conoscenza dei residui aminoacidici in posizione 680 del FSHR non può predire l'insorgenza o meno di OHSS, ma nel caso la sindrome si sviluppi può essere utile per prevedere anticipatamente la gravità.

Vi sono altre mutazioni attivanti identificate sul gene FSHR e appartengono tutte all'esone 10 (20). La prima mutazione attivante sul gene FSHR è stata identificata in un paziente di sesso maschile ipofisectomizzato (24). Il sequenziamento del gene FSHR ha rilevato la sostituzione di un'adenina con una guanina in posizione nu-

cleotidica 1700. A livello aminoacidico questo significa una transizione da Asp a Gly nel residuo 567 (Asp567→Gly). La transfezione del recettore mutato in cellule COS-7 ha rilevato che la mutazione comporta un'attivazione costitutiva del recettore e un conseguente aumento dei livelli di cAMP intracellulare pari a tre volte rispetto alle cellule COS-7 esprimenti il recettore "wild-type", anche in assenza di FSH nell'ambiente extracellulare (1, 24). In topi transgenici esprimenti stabilmente il recettore per l'FSH mutato Asp567→Gly è stato dimostrato come il processo di spermatogenesi possa avere luogo anche in assenza di FSH: questi topi, infatti, sono fertili e ciò indica che l'attivazione costitutiva del recettore mutato può sostituire completamente l'azione che su di esso esercita l'FSH (25).

Una seconda mutazione attivante a carico del tratto del gene FSHR che codifica per il residuo aminoacidico 567 è stata trovata in donne con sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) sia spontanea che iatrogena (15). In queste donne, portatrici della variante Asp567→Asn, i livelli di cAMP intracellulare delle cellule COS-7 transfettate con il gene mutato e incubate con diverse concentrazioni di hCG mostrano una sensibilità dose-dipendente all'hCG, fattore endocrino scatenante l'OHSS, molto più elevata rispetto alle cellule col recettore "wild-type". È stato proposto un modello molecolare secondo il quale l'Asn in posizione 567 causa un aumento della sensibilità dell'FSHR sia all'FSH che all'hCG e può spiegare la maggior facilità di sviluppo della OHSS iatrogena (29).

La terza mutazione attivante identificata si riflette nella sostituzione di una treonina con una isoleucina o con un'alanina in posizione 449 (varianti Thr449→Ile e Thr449→Ala), una porzione del recettore comune a tutti i recettori per gli ormoni glicoproteici (13, 26). La mutazione di questo tratto del gene non comporta la sintesi di un recettore con differenze funzionali significative in termini di cAMP basale (attivazione costitutiva), di sintesi di cAMP in risposta all'FSH o di cinetica di legame, ma conferisce al recettore la capacità di rispondere a basse concentrazioni di hCG, mentre il recettore "wild-type" risponde solo ad alti livelli di hCG (13). Questa mutazione sembra causare dunque un cambiamento conformazionale del recettore ed è causa della perdita di specificità nei confronti dell'FSH (13). L'acquisita responsività all'hCG comporta il fatto che questa mutazione è considerata un fattore predisponente per lo sviluppo della OHSS nelle donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata e dell'OHSS spontanea (13, 26).

Recentemente una sostituzione in eterozigosi di una timidina con una citosina nel codone 545 del gene dell'FSHR, cui corrisponde la mutazione Ile545→Thr in eterozigosi nella molecola dell'FSHR, è stata identificata in una paziente coreana con OHSS (14). Le cellule COS-7 transfettate con il gene FSHR mutato in questa posizione nucleotidica dimostrano un aumento dose-dipendente delle concentrazioni intracellulari di cAMP in risposta all'hCG di entità particolarmente significativa, il che spiega la presenza di OHSS nella portatrice eterozigote. È interessante segnalare che una risposta particolarmente vivace in termini di sintesi di cAMP si osserva

nelle cellule con recettore mutato anche in seguito a somministrazione di TSH, il che suggerirebbe che in presenza di questa mutazione l'ipotiroidismo con TSH elevato potrebbe rappresentare una concausa dell'OHSS (27).

Le mutazioni Thr449→Ile, Thr449→Ala e Asp567→Asn del FSHR sono state recentemente segnalate anche in donne con iperstimolazione ovarica spontanea (sOHSS) (26). L'OHSS ad insorgenza spontanea, ossia in assenza di stimolazione ormonale della crescita follicolare, è assai rara; si manifesta con un quadro clinico del tutto simile a quello della OHSS iatrogena, ma manca il dato anamnestico di una stimolazione ovarica recente con gonadotropine e della somministrazione di hCG esogena. La sOHSS può riconoscere come causa la presenza di elevati livelli circolanti di hCG endogeno o di TSH: nel primo caso si associa alla presenza di una mola idatiforme o di una gravidanza plurima; l'aumento del TSH è invece tipico dell'ipotiroidismo (14). Recentemente, tuttavia, sono stati descritti casi isolati in cui la causa della sOHSS pare sia da ascrivere alla presenza delle suddette tre mutazioni dell'FSHR, che pur in presenza di livelli normali di TSH e di hCG aumenterebbero di molto la sensibilità recettoriale dei follicoli ovarici al punto da causarne la degenerazione cistica con comparsa del quadro clinico della sOHSS.

Mutazioni inattivanti (Figura I)

La mutazione genica che si riverbera nella sintesi di un FSHR con sostituzione Ala189→Val è stata trovata per la prima volta nel 1995 in pazienti di origine finlandese: studi di genetica di

popolazione hanno dimostrato che questa mutazione si trasmette in modo autosomico recessivo ed è spesso associata ad esaurimento follicolare precoce (POF) (9). La variante Ala189→Val è frequente nelle regioni nord-orientali dell'Europa, a causa del cosiddetto "effetto del fondatore" (Figura 1) (29): tutta la popolazione discende da un piccolo gruppo di "fondatori" fortemente incrociati tra loro; ne risulta che gli eterozigoti per la mutazione sono numerosi nella popolazione che discende dai fondatori e che la probabilità che due eterozigoti fenotipicamente sani si accoppino generando un individuo affetto omozigote risulta particolarmente elevata. Il recettore mutato è stato studiato in vitro per valutare le differenze di cinetica di legame e di funzionalità recettoriale rispetto alla proteina codificata dal gene "wild-type". Le cellule MSC-1 sono state transfettate con i due tipi di recettore, mutato e "wild-type": in seguito a incubazione con dosi crescenti di FSH, le cellule esprimenti sulla membrana il recettore mutato hanno mostrato una produzione di cAMP molto inferiore a quella riscontrabile nelle cellule col recettore "wild-type" ed addirittura paragonabile alle cellule del tutto prive di FSHR. Anche le concentrazioni di fosfatidil-inositolo trifosfato (IP3) in risposta all'FSH sono risultate nettamente inferiori nelle cellule esprimenti il recettore mutato rispetto a quelle col recettore "wild-type". È interessante notare che la cinetica di legame con l'FSH è invece simile nelle cellule con FSHR Ala189→Val e in quelle con recettore "wild-type" (16, 28). Infatti la sostituzione amminoacidica di Ala con Val è localizzata in un dominio che non fa parte del sito di legame con

l'ormone: la mutazione nel residuo 189 non può dunque interferire con la formazione del complesso recettore-ligando, ma piuttosto può alterare la trasduzione del segnale che esso origina. Si ritiene anche che la mutazione Ala189→Val produca il sequestro intracellulare del FSHR, diminuendone la possibilità di ricircolo intracellulare e di espressione a livello della membrana plasmatica. Ciò comporta la pressoché totale abolizione della capacità del recettore, posseduta solo se sito sul plasmalemma, di evocare la sintesi di secondi messaggeri (cAMP, IP3) in risposta all'FSH (28).

La mutazione inattivante Ala189→Val, se presente sul gene in omozigosi, è stata trovata come causa di amenorrea primaria ipergonadotropica con blocco della maturazione follicolare nelle donne e soppressione della spermatogenesi negli uomini. Le donne omozigoti per la valina in posizione 189 manifestano una crescita follicolare assai incompleta e scarsa apoptosi (tipica delle popolazioni cellulari in attiva proliferazione) nelle cellule della granulosa; in queste cellule l'espressione dell'aromatasi è diminuita, con conseguente carenza estrogenica intrafollicolare e tendenza all'atresia (28). La mutazione Ala189→Val presente invece in eterozigosi provoca nella maggioranza dei casi amenorrea secondaria pur mantenendosi normali dimensioni ovariche, dal momento che il recettore non viene abolito del tutto e la popolazione follicolare sul piano numerico è discretamente conservata (30).

In letteratura (31) viene riportato il caso di una donna di origine finlandese con la mutazione Ala189→Val in eterozigosi associata a un'altra

mutazione comportante un'ulteriore sostituzione aminoacidica sulla proteina, Ala419→Thr. Gli studi in vitro associano il recettore per l'FSH mutato in posizione 419 con bassi livelli di sintesi di cAMP e una totale abolizione della via di trasduzione del segnale mediata dalla PKA. L'espressione del FSHR nella membrana e la formazione del complesso ligando-recettore sono invece inalterati (31).

Vicino all'alanina in posizione 189 è presente un'asparagina che in seguito a mutazione del gene dell'FSHR può essere sostituita da un'isoleucina (variante Asn191→Ile). Questa mutazione, quando presente sul gene in eterozigoti, è associata a una più bassa risposta all'FSH in termini di sintesi di cAMP ed è stata trovata in una donna eumenorrea e fertile (35). E' verosimile che si tratti di una mutazione in grado di dare segni clinici solo se presente in omozigosi.

Un'altra mutazione inattivante sul gene dell'FSHR è rappresentata dalla trasversione nucleotidica C→G in posizione 1042, riscontrata in una paziente affetta da amenorrea primaria e POF (10). A livello aminoacidico nella proteina recettoriale si ha la sostituzione di una prolina con un'arginina nel residuo 348 (variante Pro348→Arg) (10). Le cellule transfettate con il gene per il recettore mutato mostrano una completa assenza dell'attività dell'FSHR. La sostituzione di un aminoacido idrofobico (Pro) con uno idrofilico (Arg) comporta l'incapacità totale del recettore di legare l'ormone. La completa perdita della funzionalità recettoriale porta a un mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari, amenorrea primaria, bassi livelli di estradiolo ed

elevati livelli di FSH in circolo. Le donne eterozigoti per questa mutazione manifestano alterazioni meno gravi, in genere lievi anomalie a carico delle strutture derivate dai dotti di Müller (salpingi, cervice, utero) (10).

La presenza contemporanea di due mutazioni inattivanti sul gene FSHR e' stata associata ad amenorrea secondaria e ad elevati livelli ematici di gonadotropine in una donna di origini armene, che sorprendentemente aveva ovaie di normali dimensioni e con numerosi piccoli follicoli antrali (12). Le mutazioni in questione si esprimono nelle sostituzioni aminoacidiche Ile160→Thr e Arg573→Cys. Il residuo 160 del FSHR si trova nel dominio extracellulare in una regione importante per il legame con il ligando; il residuo 573 invece prende contatto con la proteina G per la trasduzione del segnale; in altre parole, Ile160→Thr condiziona l'espressione del recettore sulla superficie della cellula, mentre Arg573→Cys altera la trasduzione del segnale in risposta all'FSH (12). Gli studi in vitro hanno dimostrato che le cellule COS-7 transfettate con geni mutati per una delle due mutazioni esprimono rispettivamente bassi livelli del recettore per l'FSH sulla membrana e bassi livelli intracellulari di cAMP in risposta a dosi crescenti di FSH (12). L'FSH è necessario per la crescita follicolare solo dopo la prima fase di reclutamento: infatti, anche pazienti con mutazioni inattivanti dell'FSHR, specie se eterozigoti, hanno spesso un numero normale di piccoli follicoli antrali ecograficamente rilevabili, derivati dal reclutamento primario gonadotropino-indipendente e dalle prime fasi dello sviluppo follicolare.

Recentemente sono state descritte due nuove mutazioni inattivanti sul gene FSHR in una donna che presentava resistenza parziale all'FSH (30). Le due mutazioni comportano nella proteina recettoriale le sostituzioni Asp224→Val e Leu601→Val. La paziente, eterozigote per le mutazioni descritte, era affetta da amenorrea primaria nonostante vi fosse un normale sviluppo puberale; gli esami ormonali hanno evidenziato un livello elevato di FSH in fase follicolare precoce, pur in presenza di numerosi follicoli visibili con ecografia transvaginale.

Un'altra mutazione inattivante, associata alla variante recettoriale Pro519→Thr, quando presente in omozigosi è stata associata ad amenorrea primaria, elevati livelli di FSH basale e ovaie di dimensioni ridotte (16). In presenza di omozigosi per questa mutazione i livelli di cAMP nelle cellule COS-7 transfettate sono pressoché indosabili anche dopo stimolazione con dosi crescenti di FSH. A livello istologico la corticale ovarica non contiene follicoli antrali o secondari, osservazione che indica la presenza di un blocco completo della crescita follicolare nelle pazienti omozigoti (16).

Una mutazione sul gene FSHR in posizione nucleotidica 1777 (sostituzione di una timidina con una citosina) comporta nella proteina recettoriale la presenza di una serina al posto di una fenilalanina nel residuo 591 (Phe591→Ser) (33). Questa mutazione abolisce qualsiasi produzione di cAMP intracellulare nelle cellule COS-7 esprimenti il recettore mutato. Le pazienti portatrici di questa mutazione in eterozigosi possono sviluppare un tumore dei cordoni sessuali, ma l'associazione tra il genotipo e il fenotipo tumo-

rale deve essere ancora provata definitivamente (32, 34).

Per completezza di trattazione occorre segnalare che non tutti gli autori hanno ottenuto dati che mettono in relazione la presenza di mutazioni attivanti o inattivanti del gene FSHR con le patologie a carico dell'apparato riproduttivo (23, 36). Il gene FSHR è stato sequenziato in alcune donne con PCOS ed in pazienti che hanno sviluppato una OHSS in seguito a stimolazione ormonale dell'ovaio; le sequenze geniche sono state confrontate con quelle di un gruppo di controllo composto da donne con ovaio normale o che in seguito a induzione della superovulazione non hanno sviluppato l'OHSS. Non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra la presenza di mutazioni FSHR e l'insorgenza di PCOS o OHSS iatrogena. Tuttavia entrambi gli studi hanno esaminato un gruppo molto ristretto di soggetti e senza sufficiente omogeneità etnica, due fattori che verosimilmente hanno influito in maniera decisiva sul risultato delle osservazioni.

Conclusioni

Una mutazione nella regione del cromosoma 2 contenente il gene che codifica per l'FSHR condiziona una variazione nella sequenza aminoacidica del recettore e spesso anche una modifica delle sue proprietà funzionali. Naturalmente se la mutazione è presente su entrambi gli alleli (omozigosi) tutte le molecole di FSHR conterranno la sostituzione aminoacidica, mentre se la mutazione è in eterozigosi solo parte di esse ne sarà condizionata ed il riflesso clinico sul fun-

zionamento della risposta all'FSH sarà di portata inferiore.

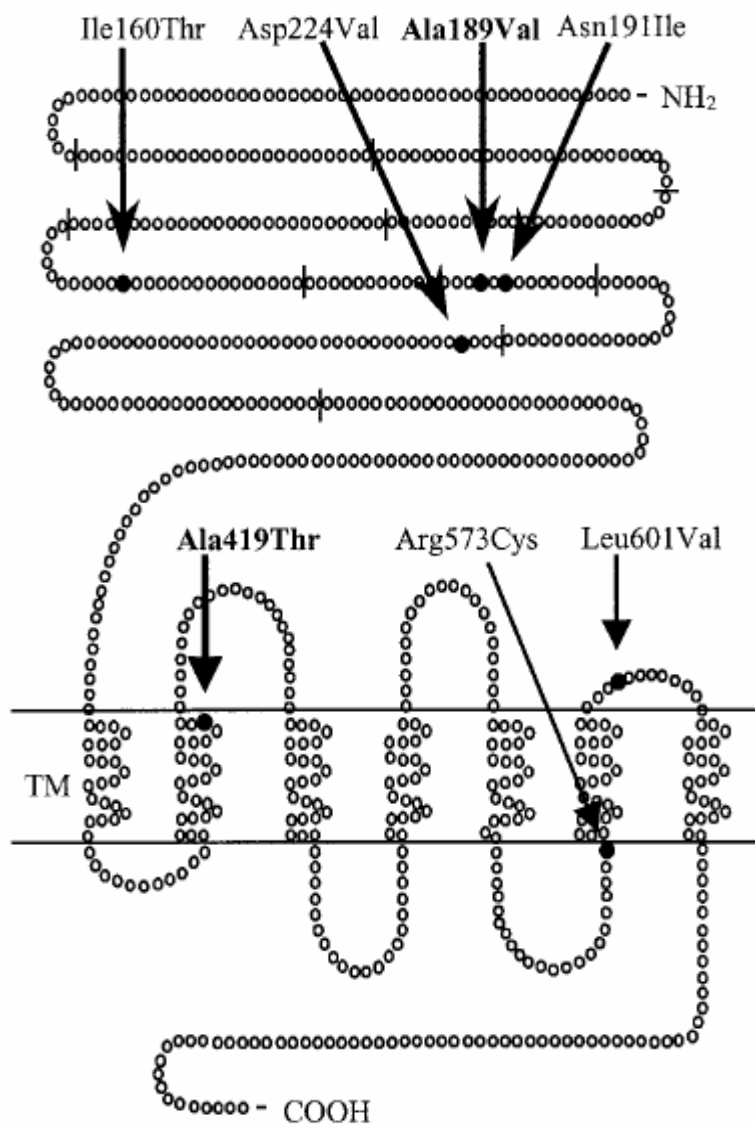
Le mutazioni inattivanti del gene FSHR comportano una riduzione della funzionalità del recettore che può arrivare fino al blocco totale. Se la mutazione comporta una sostituzione aminoacidica nella parte extracellulare del recettore verrà alterata la formazione del complesso recettore-ligando. Nel caso in cui, invece, venga coinvolta la porzione intracellulare del recettore, che interviene nella trasduzione del segnale e nella sintesi di secondi messaggeri come il cAMP e l'IP3, sarà la trasduzione del segnale a subire variazioni anche importanti.

Alcuni residui aminoacidici per i quali sono descritti mutazioni attivanti (545, 567 e 449) appartengono al dominio transmembrana del recettore e sono vicini tra loro. La loro mutazione causa un cambiamento conformazionale a seguito del quale l'FSHR acquisisce sensibilità anche nei confronti delle altre gonadotropine (es. l'hCG) o stabilizza la sua posizione nel doppio strato fosfolipidico risultando costitutivamente attivo, ossia in grado di stimolare la sintesi di cAMP anche in assenza dell'FSH.

L'ipotesi che il genotipo dell'FSHR possa influenzare l'insorgenza o la gravità di determinate patologie è assai suggestiva, ma deve essere ulteriormente convalidata da nuovi studi.

Indubbiamente se il legame tra mutazioni del gene dell'FSHR e patologie come la POF o l'OHSS venisse confermato si aprirebbero scenari interessanti per l'impiego del sequenziamento genico nell'ambito della prevenzione di tali condizioni patologiche.

Figura I: Sostituzioni aminoacidiche del recettore dell' FSH derivanti da mutazioni inattivanti sul gene FSHR (in grassetto, da ref. 29)



Bibliografia

1. Simoni M., Gromoll J., Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18:739-773.
2. Gromoll J., Pekel E., Nieschlag E. The structure and organization of the human follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) gene. *Genomics* 1996; 35:308-311.
3. Gromoll J., Simoni M. Genetic complexity of FSH receptor function. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:368-373.
4. Simoni M., Gromoll J., Hoppner W., Kamischke A., Krafft T., Stahle D., Nieschlag E. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:751-755.
5. Gromoll J., Brocker M., Derwahl M., Hoëppner W. Detection of mutations in glycoprotein hormone receptors. *Methods* 2000; 21:83-97.
6. Sudo S., Kudo M., Wada S., Sato O., Hsueh A., Fujimoto S. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:893-899.
7. Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M., Grassner C., Nieschlag E., Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 85:3365-3369.
8. Jun J.K., Joon J.S., Ku S.Y., Min Choi Y., Hwang K.R., Park S.Y., Hoon Lee G., Don Lee W., Hyun Kim S., Gu Kim J., Young Moon S. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET. *J Hum Genet* 2006; 51:665-670.
9. Aittomaki K., Lucena J.L.D., Pakarinen P., Sistonen P., Tapaniainen J., Gromoll J., Kaskikari R., Sankila E.M., Lehvaslaiho H., Engel A.R., Nieschlag E., Huhtaniemi I., de la Chapelle A. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959-968.
10. Allen L.A., Achermann J.C., Pakarinen P., Kotlar T.J., Huhtaniemi I.T., Jameson J.L., Cheetham T.D., Ball S.G. A novel loss of function mutation in exon 10 of the FSH receptor gene causing hypergonadotropic hypogonadism: clinical and molecular characteristics. *Hum Reprod* 2003; 18:251-256.
11. Loutradis D., Patsoula E., Minas V., Koussidis G.A., Antsaklis A., Michalas S., Makrigiannakis A. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *J Assist Reprod Gen* 2006; 23:177-184.

12. Beau I., Touraine P., Meduri G., Gougeon A., Desroches A., Matuchansky C., Milgrom E., Kuttenn F., Misrahi M. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998; 102:1352-1359.
13. Vasseur C.V., Rodien P., Beau I., Desroches A., Capucine G., de Poncheville L., Chaplot S., Savagner F., Croue A., Mathieu E., Lahlou N., Descamps P., Mishrai M. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Eng J Med* 2003; 349:753-9.
14. De Leener A., Montanelli L., Van Durme J., Chae H., Smits G., Vassart G., Costagliola S. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutation provide some insights into Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome physiopatology. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:555-562.
15. Smits G.S., Olatunbosun O., Delbaere A., Pierson R., Vassart G., Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Eng J Med*, 2003; 349:760-6.
16. Meduri G., Touraine P., Beau I., Lahuna O., Desroches A., Vacher-Lavenu M.C., Kuttenn F., Mishrai M. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3491-3498.
17. Simoni M., Nieschlag E., Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update*, 2002; 8:413–421.
18. Conway G.S., Conway E., Walker C., Hoppner W., Gromoll J., Simoni M. Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51:97-99.
19. Greb R.R., Grieshaber K., Gromoll J., Sonntag B., Nieschlag E., Kiesel L., Simoni M. A Common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human Follicle Stimulating Hormone Receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4866-4872.
20. Behre H.M., Greb R.R., Mempel M., Sonntag B., Kiesel L., Kaltwaber P., Seliger E., Ropke F., Gromoll J., Nieschlag E., Simoni M. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogen Gen* 2005; 15: 451-456.

21. De Koning C.H., Benjamins T., Harms P., Homburg R., van Montfrans J.M., Gromoll J., Simoni M., Lambalk C.B. The distribution of FSH receptor isoforms is related to basal FSH levels in subfertile women with normal menstrual cycles. *Hum Reprod* 2006; 21:443-446.
22. Daelemans C., Smits G., De Maertelaer V., Costagliola S., Englert Y., Vassart G., Delbaere A. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:6310-6315.
23. Brasil D'Alva C., Serafini P., Motta E., Fonte Kohek M.B., Latronico A.C., Mendonca B.B. Absence of follicle-stimulating hormone receptor activating mutations in women with iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2005; 83:1695-1699.
24. Meng E.C., Bourne H.R. Receptor activation: what does the rhodopsin structure tell us? *Trends Pharmacol Sci*, 2001; 22: 587-593.
25. Haywood M., Tymchenko N., Spaliviero J., Koch A., Jimenez M., Gromoll J., Simoni M., Nordhoff V., Handelsman D.J., Allan C.M. An activated human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Receptor stimulates FSH-like activity in gonadotropin-deficient transgenic mice. *Mol Endocrinol* 2002; 16:2582-2591.
26. Montanelli L., Delbaere A., Di Carlo C., Nappi C., Smits G., Vassart G. Costagliola S. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:1255-1258.
27. Rotmensch S., Scommegna A. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160:1220-1222.
28. Vaskivuo T.E., Aittomaki K., Anttonen M., Ruokonen A., Herva R., Osawa Y., Heikinheimo M., Huhtaniemi I., Tapanainen J.S. Effects of follicle-stimulating hormone (FSH) and human chorionic gonadotropin in individuals with an inactivating mutation of the FSH receptor. *Fertil Steril* 2002; 78:108-113.
29. Rannikko A., Pakarinen P., Manna P.R., Beau I., Mishrai M., Aittomaki K., Huhtaniemi I. M., Zorn J.R. Functional characterization of the human FSH receptor with an inactivating Ala189Val mutation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:311-317.
30. Touraine P., Beau I., Gougeon A., Meduri G., Desroches A., Pichard C., Detoef M., Paniel M., Prieur M., Zorn J.R., Milgrom E., Kuttann F., Mishrai M. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999; 13:1844-1855.

31. Doherty E., Pakarinen P., Tiitinen A., Kiilavuori A., Huhtaniemi I., Forrest S., Aittomaki K. A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1151-1155.
32. Tapanainen J.S., Vaskivuo T., Aittomaki K., Huhtaniemi I.T. Inactivating FSH receptor mutation and gonadal dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145:129-135.
33. Kotlar T.J., Young R.H., Albanese C., Crowley W.F., Scully R.E., Jameson J.L. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor occurs frequently in human ovarian sex cord tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1020-1026.
34. Gromoll J., Simoni M., NIESCHLAG E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 78:119-125.
35. Gromoll J., Simoni M., Nordhoff V., Behre H.M., DE Geyter C., Nieschlag E. Functional and clinical consequences of mutations in the FSH receptor. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 125:177-182.
36. Kerkela E.K., Skottman H., Friden B., Bjuresten K., Kere J., Hovatta O. Exclusion of coding-region mutations in luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptor genes as the cause of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87:603-606.

IL TRATTAMENTO DEI SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI IN ADOLESCENZA

Metella Dei, Viola Seravalli, Vincenzina Bruni

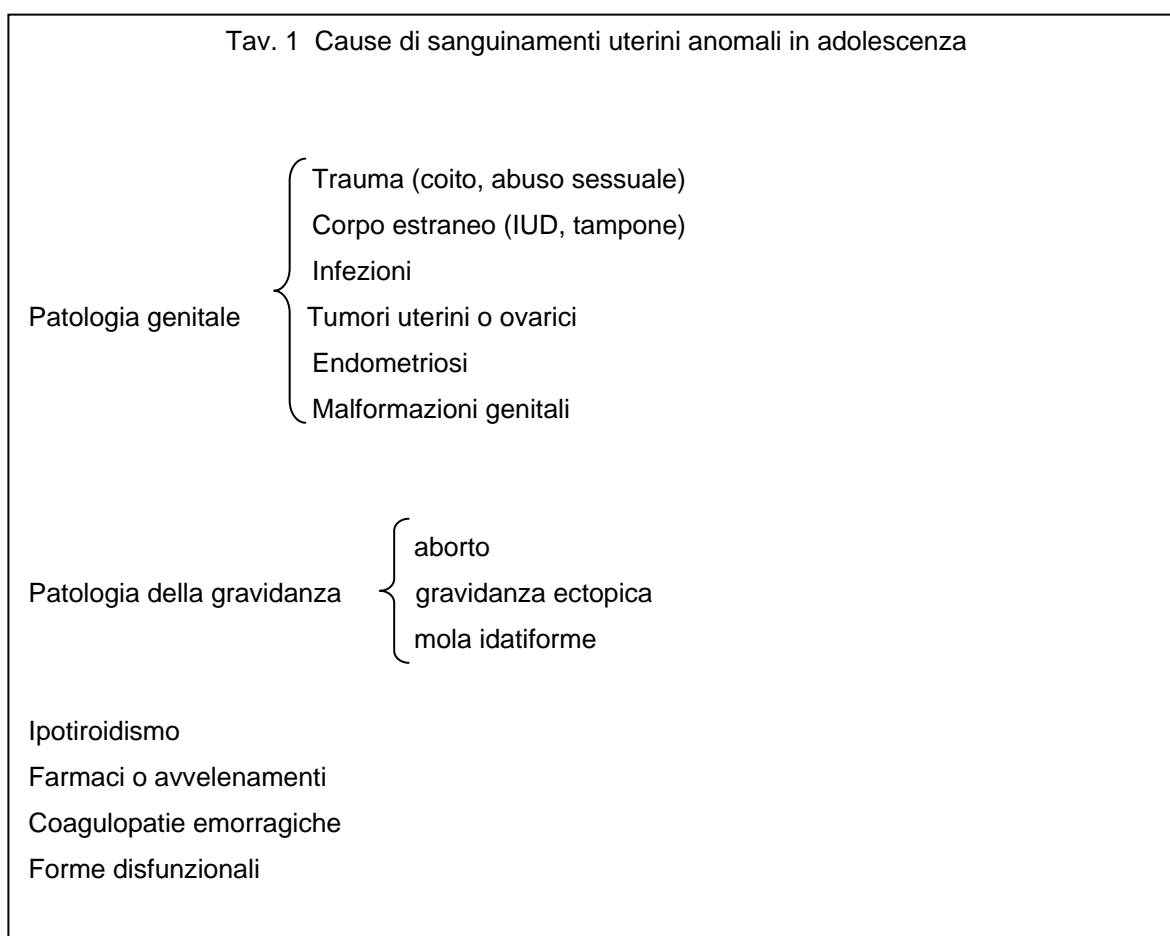
U.O. Ginecologia Infanzia e Adolescenza
Azienda Ospedaliera Universitaria, Careggi, Firenze

Premessa

In età adolescenziale è relativamente frequente la richiesta di aiuto per eccessivi sanguinamenti uterini (soprattutto ipermenorrea e metrorragie)

o più raramente spotting intermestruali. L'approccio terapeutico adeguato, anche in questa fascia di età, è sempre conseguente ad un inquadramento diagnostico corretto (Tav. 1).

Tav. 1 Cause di sanguinamenti uterini anomali in adolescenza



La patologia genitale non è frequente in questa fascia di età e si esprime spesso con stillicidi intermestruali, ma non va mai dimenticata, soprattutto se in associazione a dolori pelvici, l'eventualità di uno spotting secondario a cervicite da Chlamydia o come manifestazione di endometriosi o di malformazioni utero-vaginali. Deve poi essere sempre presa in considerazione la possibilità di uno stato di gravidanza alla base di perdite ematiche inattese: per scartare questa ipotesi è fondamentale un momento di colloquio confidenziale con la ragazza. La presenza di una diatesi emorragica in soggetti adolescenti con ipermenorrea o metrorragie è variabile nelle singole casistiche dal 5 al 24%^{1,2,3}. Nella nostra esperienza, se l'indagine è estesa e il panel di test diagnostici accurato, la prevalenza è intorno alle percentuali più elevate riportate in letteratura

L'intervento di urgenza

Una metrorragia severa può talvolta comportare una compromissione dello stato generale tale da richiedere una rapida ospedalizzazione. In questi casi la valutazione diagnostica essenziale si basa su⁴:

- storia medica e mestruale accurata
- esame obiettivo (comprendente la ricerca di segni di anemizzazione acuta)
- misura ortostatica della pressione arteriosa e del polso, cioè sia da seduta che in stazione eretta
- test di gravidanza ed emocromo
- ecografia pelvica

Se i livelli di emoglobina sono inferiori o uguali a 8 g/dl oppure se lo scarto della pressione si-

stolica entro 5'al cambiamento di posizione è almeno di 10 mm di Hg o l'incremento di pulsazioni è di almeno 20 battiti per minuto o, infine, se il sanguinamento è profuso e persistente è necessario il ricovero ospedaliero. In presenza di segni di compromissione dell'omeostasi emodinamica è fondamentale iniziare immediatamente i presidi adeguati per evitare lo shock ipovolemico tramite infusione di soluzioni saline di plasma o, in casi estremi, di trasfusioni. Contemporaneamente deve essere iniziata una e-mostasi ormonale: il protocollo terapeutico più utilizzato prevede l'impiego di contraccettivi orali combinati, iniziando con 2 o 3 pillole (per un dosaggio di etinilestradiolo complessivo di 60 mcg, raramente superiore) e riducendolo progressivamente fino ad una pillola al giorno, quando il sanguinamento è stato contenuto. Può essere necessario associare un antiemetico. Appena possibile si instaura anche una terapia marziale.

Si consiglia di solito l'assunzione della pillola in regime esteso consentendo un sanguinamento quando i livelli di emoglobina hanno raggiunto almeno 11 g/dl e proseguendo gli estroprogestinici per qualche mese.

Altri Autori propongono regimi di attacco alternativi con dosaggi più elevati; come l'utilizzo di etinilestradiolo 100 mcg ogni 8 ore seguito da contraccettivi orali monofasici o 25 mg di estrogeni coniugati equini per via endovenosa ogni 4-6 ore⁵ (questo preparato non è però disponibile in Italia).

Il trattamento endocrino ambulatoriale

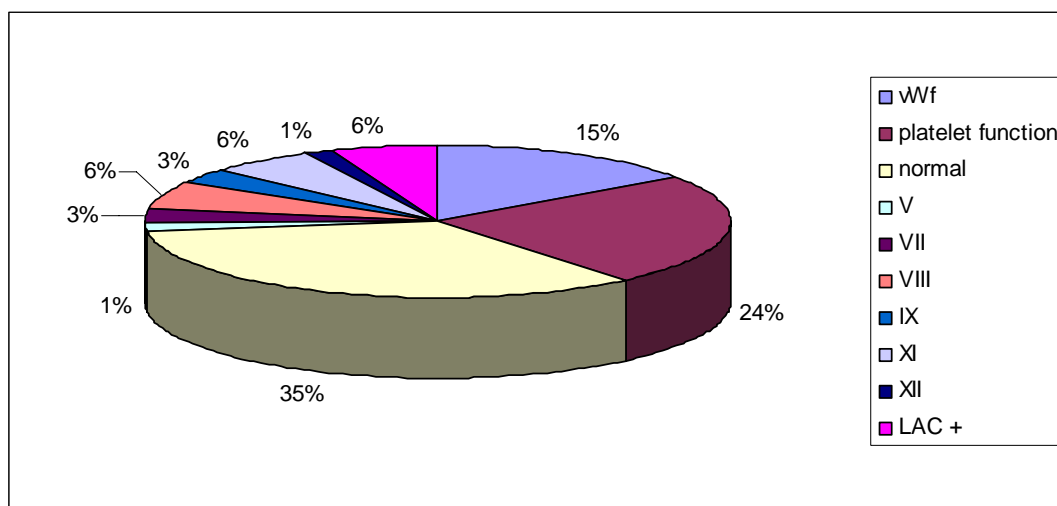
L'impiego di estroprogestinici combinati monofasici, in assenza di controindicazioni, è il trattamento di scelta anche per il trattamento ambulatoriale di episodi metrorragici sia su base disfunzionale che coagulopatica. Un dosaggio iniziale di etinilestradiolo di solito compreso tra i 40 e i 60 mcg. Gli estroprogestinici sono di solito in grado di procurare una rapida emostasi sia bloccando il sanguinamento a livello delle arteriose endometriali che stimolando la proliferazione della mucosa.

Le controindicazioni all'uso di tali preparati sono molto rare in questa fascia di età, in accordo con i Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use dell'Organizzazione Mondiale della Salute⁶. Bisogna però considerare che all'interno delle diatesi emorragiche possono riscontrarsi, se pur

raramente, quadri in cui l'uso degli estrogeni non è appropriato. Nella Tav 2 riportiamo i deficit coagulativi riscontrati in un gruppo di adolescenti afferite alla U.O. di Ginecologia Infanzia e Adolescenza della A.O.U. di Careggi. Notiamo come sono presenti anche soggetti LAC positivi e con deficit del fattore V.

In presenza di ipermenorrea tale da costituire un rischio di anemia sideropenica è da prendere in considerazione come opzione terapeutica anche l'uso ciclico di progestinici per os, soprattutto in ragazze molto giovani o quando non è richiesta contraccezione oltre che, naturalmente, in caso di controindicazioni all'uso degli estrogeni⁷.

Tav 2 Coagulopatie alla base di metrorragia in 68 adolescenti



Nella scelta del farmaco vanno prese in considerazione soprattutto due caratteristiche: l'attività biologica in termini di trasformazione

secretoria endometriale e l'emivita che condiziona una corretta modalità di somministrazione (Tav 3)

Tav 3 Caratteristiche farmacologiche dei progestinici di più comune impiego

Farmaco	Dose trasformante per l'endometrio (mg/ciclo per os)	Emivita (ore)
Noretisterone Acetate	30-60	8-26
Nomegestrolo Acetate	50	30-50
Medrossi Progesterone Acetato	80	14
Ciproterone Acetato	25	48
Diidrogesterone	140	6.5

In base a questi criteri, utilizziamo prevalentemente due preparati: il nomegestrolo acetato al dosaggio 2.5-5 mg al dì per 12-15 giorni e il noretisterone acetato al dosaggio di 5-10 mg al dì per 12-15 giorni. Quest'ultimo farmaco ha anche una caratteristica particolare in quanto è noto che presenta una significativa conversione in etinilestradiolo, capace di potenziare l'azione di stabilizzazione endometriale. Uno studio recente⁸ ha precisato che un dosaggio giornaliero di 10 mg di NETA può equivalere alla estrogenicità di una pillola contenente 20 mcg di etinilestradiolo.

Questi trattamenti endocrini necessitano comunque una individualizzazione degli schemi terapeutici e dei dosaggi ed un monitoraggio dei

risultati sulla base dell'indice di massa corporea, delle possibili variazioni interindividuali di farmacocinetica e, quando possibile, della visualizzazione ecografica della rima endometriale come marker di impregnazione estrogenica.

In presenza di un endometrio scarsamente rappresentato la somministrazione ciclica di progestinici può essere più efficace associando 5 o 10 mg di etinilestradiolo nei primi mesi.

Terapie non ormonali

In alternativa o più spesso in associazione ai trattamenti endocrini uno strumento molto efficace nel contenimento degli episodi metrorragici è rappresentato dall'acido tranessamico. Questo preparato essendo un inibitore della formazione

di plasmina riduce l'attività fibrinolitica dei vari distretti corporei tra cui l'endometrio; ad alti dosaggi è descritta anche una riduzione del flusso arterioso uterino^{9,10}. Al dosaggio di 15-20 mg pro Kg, se iniziato il primo giorno di sanguinamento in modo da promuovere un'immediata aggregazione piastrinica e fibrinica rappresenta un farmaco maneggevole e di primo impiego per il contenimento di metrorragie idiopatiche o in soggetti con coagulopatia¹¹.

Un ulteriore approccio non endocrino può essere il ricorso ad antiinfiammatori non steroidei (acido mefenamico, naprossene, ibuprofene): questi farmaci grazie all'azione inibitoria sul sistema enzimatico della ciclossigenasi, che ha un ruolo chiave nella produzione di prostaglandine e di leucotrieni, sono in grado di ridurre in modo significativo la perdita ematica mestruale. Sono particolarmente indicati quando è presente anche dismenorrea, ma hanno il limite di effetti collaterali abbastanza rilevanti soprattutto a livello gastrointestinale e sono controindicati in soggetti con diatesi emorragica¹².

Ricordiamo infine la possibilità di utilizzare emoderivati specifici, soprattutto in soggetti con malattia di von Willebrand o con deficit del VII.

L'uso di GnRH analoghi o antagonisti

L'impiego di GnRh analoghi in età adolescenziale per il trattamento di episodi metrorragici è riservato a due situazioni cliniche particolari:

- la presenza di piastrinopenie gravi in cui è necessario evitare l'inizio del sanguinamento mestruale per ridurre il rischio di drastiche anemizzazioni, soprattutto quando l'impiego di estroprogestinici a regime esteso non dà risultati soddisfacenti sul piano del controllo del ciclo.
- La prevenzione di metrorragie da piastrinopenie acquisite in seguito a trattamenti chemioterapici in adolescenti con neoplasie ematologiche¹³. In questo caso esiste anche qualche dato a favore di un effetto protettivo sul patrimonio follicolare¹⁴.

Il limite dell'impiego di GnRH è costituito dalla latenza dell'effetto rispetto alla somministrazione. Il ricorso a farmaci antagonisti, come il cetrorelix, potrebbe essere in questi casi più razionale.

Bibliografia

1. Dilley A, Drews C, Miller C et al Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 97(4):630-6, 2001
2. Shankar M, Lee Ca, Evonomides DL Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Br J Obst Gyn* 11:734-40, 2004
3. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S et al Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 45(5): 439-43
4. Levine S B Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 19:49-51, 2006
5. Bravender T, Emans SJ Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 46(3): 545-53, VIII, 1999
6. [www.who.int/reproductive health/publications/MEC](http://www.who.int/reproductive_health/publications/MEC)
7. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001016, 2000
8. Chu M, Zhang X, Gentschein E et al Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone. *J Clin Endocrinol Metab* 6: 10-12, 2007
9. Gleeson Nc, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73(3):274-7, 1994
10. Lakhani KP, Marsh MS, Purcell W, Hardiman P Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11(4): 283-5, 1998
11. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *Int J Technol Assess Health Care* 11(3): 456-71, 1995
12. Roy SN, Bhattacharya S Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 27(2): 75-90, 2004
13. Ghalie R, Porter C, Radwanska E et al Prevention of hypermenorrhea with leuprolide in premenopausal women undergoing bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 42(4): 350-3, 1993
14. Pereyra Pacheco B, Mèndez Ribas JM, Milone G et al Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 81(3): 391-7, 2001



CICLO RIPRODUTTIVO, CONTRACCETTIVI ORMONALI ED EMICRANIA

Fabio Facchinetti, Valentina Vaccaro

Dipartimento Materno-Infantile, U.O. Ginecologia ed Ostetrici,
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

Il sistema endocrino è un sistema di comunicazione complesso che, integrandosi con il sistema nervoso, controlla per via umorale numerose funzioni essenziali alla sopravvivenza dell'individuo, alla sua crescita e al mantenimento della specie. Nonostante le numerose diversità esistenti tra sistema endocrino e sistema nervoso, essi presentano un notevole grado di integrazione morfofunzionale: il sistema neuroendocrino. La struttura chiave a livello della quale la maggior parte di queste funzioni si esplica, è l'ipotalamo. A questo livello, infatti, le funzioni vegetative, emozionali e temporali indispensabili per il nostro essere ed il nostro esistere, nello spazio e nel tempo, sono integrate e tradotte in segnali ordinati che il sistema endocrino pone in essere.

In riferimento alle cefalee primarie, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sembra costituire la struttura più importante nell'ambito dei vari sistemi endocrini. Una spiegazione può essere ricercata nel fatto che il sistema riproduttivo condiziona in maniera significativa la vita umana, dal momento che la sua integrità è assolutamente necessaria per la conservazione delle specie. La vita della donna è segnata da numerose importanti tappe ormonali: il menarca, la gravidanza, la contraccezione, la menopausa e la terapia ormonale sostitutiva. Il normale ciclo mestruale induce cambiamenti non solo a livello

del tratto genito-urinario ma anche in altri distretti corporei, come risultato di complesse variazioni ormonali. Quindi, esiste una duplice relazione tra gli ormoni sessuali dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed i neurotrasmettitori centrali ritenuti coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania.

Sotto il controllo della noradrenalina, della serotonina, degli oppioidi e di altri neurotrasmettitori, l'ipotalamo secreta un ormone rilasciante le gonadotropine (l'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante, LHRH) in maniera pulsatile; quest'ultimo, a sua volta, stimola il rilascio degli ormoni ipofisari luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH) nel torrente ematico regolando in tal modo il ciclo ovarico. Alcuni neurotrasmettitori, come le catecolamine, l'acetilcolina ed il peptide intestinale vasoattivo, stimolano la sintesi di LHRH. Invece, i peptidi oppioidi, il fattore rilasciante la corticotropina, la melatonina e l'acido γ -amminobutirrico, svolgono un'azione inibente il rilascio di LHRH. La dopamina e la serotonina (5-HT) esercitano sia effetti stimolatori che inibitori, a seconda della circostanza¹.

Il progesterone e l'estradiolo secreti dall'ovaio esercitano un feedback sia sull'ipofisi al fine di regolare le concentrazioni di LH ed FSH sia sull'ipotalamo per regolare la secrezione di LHRH stesso. Estradiolo e progesterone esercitano effetti diretti sul SNC legandosi a recet-

tori del sistema oppioide o di altri sistemi neuronali responsabili del comportamento riproduttivo e del rilascio di gonadotropine². In particolare, il ruolo dei peptidi oppioidi sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è stato ormai più volte affermato nella specie umana così come la modulazione degli ormoni ovarici sull'attività analgesica oppioido-correlata³.

L'estradiolo inoltre aumenta il numero dei recettori progestinici e muscarinici e modula i recettori serotoninergici e β -adrenergici. Al contrario, il progesterone modula gli effetti estrogenici sul recettore per la serotonina⁴. Inoltre, sia l'estradiolo che il progesterone influenzano il metabolismo indolico attraverso il loro effetto sugli enzimi metabolizzanti. I suddetti cambiamenti giustificano le importanti modificazioni dell'attività della serotonina che si verificano durante il ciclo mestruale, sia nelle pazienti asintomatiche che in quelle con emicrania⁵.

La secrezione di LH stimolata dagli estrogeni può anche essere mediata dalle prostaglandine. Al contrario, la prostaglandina E2 α inibisce la produzione di progesterone stimolata dalle gonadotropine per mezzo delle cellule luteiniche. Le prostaglandine, chiamate E2, fungono da neurotrasmettitori. Alcune scoperte indicano che il rilascio di LHRH può essere regolato direttamente dalla produzione interneurale di E2 che media anche gli effetti delle catecolamine sull'attività dell'LHRH. Il ruolo dei prostanoïdi e dei leucotrieni nella patogenesi dell'emicrania è ben noto. Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di prostaglandina E1 negli esseri umani può produrre

una cefalea emicrania-simile in pazienti non emicranici⁶. A basse concentrazioni, lo stesso composto è un potente vasocostrittore, mentre ad alte concentrazioni è un vasodilatatore. Inoltre, farmaci che inibiscono la sintesi di prostaglandine avevano mostrato qualche efficacia nel prevenire l'emicrania mestruale⁷. Nel complesso, le prostaglandine inibiscono la trasmissione adrenergica, sintetizzano nocicettori e promuovono lo sviluppo di flogosi neurogena attraverso il rilascio di sostanza P, vasodilatazione, stravasamento di proteine plasmatiche e risposta infiammatoria. L'infiammazione neurogena è responsabile della maggior parte della sensazione di dolore della cefalea⁸.

Evidenze cliniche

Numerose evidenze cliniche dimostrano l'esistenza di una modulazione, svolta dagli ormoni sessuali, sugli attacchi emicranici nelle donne. Le considerazioni di base prendono spunto da dati epidemiologici che permettono di affermare che l'emicrania è una patologia prettamente femminile. In realtà, studi longitudinali e prospettici realizzati in Finlandia dimostrano che, durante l'adolescenza, i.e. nella vita prepuberale, maschi e femmine presentano tassi simili di prevalenza⁹.

Con il passar del tempo, durante il periodo riproduttivo, gli attacchi di emicrania mostrano uno schema cronologico sincrono rispetto al ciclo mestruale: le donne hanno da due a cinque attacchi al mese, quasi costantemente come un'emicrania associata al ciclo mestruale; in alcune donne gli attacchi emicranici si verificano esclusivamente nel periodo preme-

struale, portando ad una diagnosi di emicrania mestruale, una forma di emicrania senz'aura¹⁰. La fisiologica assenza di ciclo mestruale associata alla gravidanza, è seguita da una totale mancanza di emicrania che scompare completamente dal terzo mese, ricomparendo quasi certamente nel periodo postpartum¹¹. Né l'emicrania con aura né la cefalea tension-type mostrano una modulazione ormonale simile a quella dell'emicrania senz'aura. In realtà, l'emicrania con aura non si modifica in gravidanza infatti le pazienti non riferiscono un cambiamento nel numero e nel tipo di attacchi¹². Queste forme di cefalea primaria differiscono, nella loro evoluzione, anche alla fine della vita riproduttiva sebbene esista qualche contraddizione circa l'effetto della menopausa sulla cefalea: per alcuni autori c'è una regressione, per altri un peggioramento¹³⁻¹⁴.

Con il sopraggiungere della menopausa ci si aspetterebbe un peggioramento o persino la comparsa ex novo dell'emicrania, associandosi questa ad una drastica riduzione dei livelli estrogenici. Tuttavia, ciò non sembra verificarsi poiché la distribuzione delle varietà di cefalea durante la menopausa è simile a quella esistente nel periodo fertile¹⁵. Pertanto possiamo concludere che gli estrogeni non sono i mediatori diretti tra eventi riproduttivi ed evoluzione clinica della cefalea e che altri fattori di origine neurale possono essere coinvolti.

Comunque, secondo studi controllati, l'emicrania senza aura va in contro ad un miglioramento nella maggior parte dei casi, mentre la cefalea tension-type mostra una tenden-

za al peggioramento dal momento che in alcuni casi viene riferito il passaggio da una emicrania ad una cefalea tension-type. Gli autori concordano nel ritenere che l'asportazione chirurgica delle ovaie con l'improvvisa riduzione della secrezione ormonale è associata ad un peggioramento dell'emicrania: la menopausa chirurgica rappresenta pertanto una causa della natura cronica dell'emicrania¹².

Più incerti sono i dati sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva sull'andamento clinico dell'emicrania perché non esistono studi controllati in letteratura. Basandosi su esperienze cliniche, fu consigliato l'uso di estrogeni naturali piuttosto che sintetici, così come la somministrazione della più bassa dose di ormoni¹⁶. Uno studio prospettico, randomizzato, ha dimostrato che la via di somministrazione transdermica dell'estradiolo è da preferire a quella orale: usando la somministrazione orale si osserva un incremento sia della frequenza degli attacchi sia dell'uso di analgesici. È interessante notare che solo le pazienti emicraniche erano sensibili alla terapia ormonale sostitutiva, mentre quelle affette da cefalea tension-type non mostravano nessun cambiamento nel corso della cefalea.

L'uso di contraccettivi ormonali era classicamente associato alla sospensione del trattamento poco prima dell'insorgenza della cefalea¹⁷. Riducendo le dosi estrogeniche e cambiando il tipo di preparato progestinico, la prevalenza di emicrania improvvisamente si riduceva a meno dell'8% tra le donne che assumevano contraccettivi. Andrebbe sottolineato che l'insorgenza dell'emicrania in relazione

all'uso della pillola contraccettiva è più frequente in quelle donne che hanno una storia familiare positiva per emicrania, supportando così l'idea che gli ormoni di per sé non inducono emicrania ma colpiscono soprattutto le donne che presentano fattori predisponenti¹⁸.

Disturbi legati al Ciclo Mestruale

Sintomi fisici e psicologici così come disturbi del comportamento, sono stati messi in relazione al ciclo mestruale sin dai tempi più remoti. Ippocrate, per esempio, notava che "il tremore, la spossatezza e la pesantezza del capo denotano l'insorgenza della mestruazione". È ben noto che due terzi delle donne emicraniche considerano il ciclo mestruale come un fattore condizionante i loro attacchi di emicrania¹⁹. Secondo vari studi, il 14-32% degli attacchi sono esclusivamente perimestruali (e possono far parte della Sindrome Premestruale nonché, adesso, del Disturbo Disforico Premestruale i cui criteri sono contenuti nella quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, [DSM-IV]), mentre soltanto il 15% non riferisce l'esistenza di una correlazione tra cefalea e ciclo mestruale²⁰⁻²².

In uno studio italiano è stato scoperto che il 92% di queste donne soffriva di sindrome premenstruale²⁰; 32 donne avevano esclusivamente emicrania mestruale descrivendo il periodo premenstruale come totalmente disabilitante. Al contrario, nel gruppo delle donne con emicrania non associata al ciclo mestruale, la sindrome premenstruale si presentava principalmente con dolore lombare, ritenzione idrica e mastodinia, ma non veniva mai riferita come

disabilitante. In termini di intensità, un terzo della popolazione presentava gli attacchi emicranici più intensi solo nel periodo premenstruale: in una buona percentuale di casi, le donne riferivano che gli analgesici risolvevano completamente gli attacchi solo nel periodo intermenstruale, mentre l'uso di farmaci era meno efficace nel periodo premenstruale. In uno studio di Metcalf et al²¹, osservando ogni giorno sette sintomi psicologici e cinque sintomi fisici durante il corso di 133 cicli mestruali in 44 donne affette da Sindrome Premestruale, si giungeva alla conclusione che l'emicrania era un fenomeno mestruale piuttosto che premenstruale. Quindi, l'emicrania poteva temporaneamente essere distinta dagli altri sintomi che componevano la Sindrome Premestruale, sebbene esista una forte co-morbidità tra le due condizioni²².

Per quel che riguarda la fisiopatologia dell'emicrania mestruale, Lundberg²³ riportava che queste donne non soffrivano di importanti anomalie endocrine o di ridotta fertilità. D'altra parte, questi riportò due studi danesi in cui il 67% di 50 donne con sindrome dell'ovaio policistico erano emicraniche, mentre la frequenza nella popolazione generale della stessa città era del 16.3%. Analogamente, uno studio di Couch et al²⁴ riportava che l'incidenza dell'emicrania negli stati ovulatori patologici, inclusa la Sindrome dell'ovaio policistico e l'amenorrea-galattorrea, era più alta (50%) che nelle donne normalmente mestruate. Gli autori suggerivano che questi dati potevano essere spiegati con le anomalie proprie degli ormoni ipotalamo-ipofisari (alti livelli di LH e bassi livel-

li di FSH) o con il meccanismo neurale a livello ipotalamico coinvolto nella loro secrezione. La teoria oppioide dell'emicrania mestruale è in accordo con i precedenti studi. Dati derivanti dai nostri studi²⁵ forniscono prove convincenti che il tono oppioide centrale (studiato mediante la risposta neuroendocrina dell' LH al naloxone) fluttua in maniera anormale nelle pazienti con emicrania mestruale, compatibile con la sua transitoria caduta nei giorni che precedono le mestruazioni. Questo andamento sembra essere reversibile perché le pazienti studiate in fase medio-luteinica esibiscono un aumento dell' LH indotto dal naloxone simile a quello delle donne di controllo. In queste pazienti, sembra esserci un comune difetto biochimico consistente in una caduta transitoria ed irreversibile del tono oppioide centrale²⁶. Più recentemente, è stato riportato che gli oppioidi esercitano un feedback sulla loro stessa secrezione, suggerendo un controllo oppioide dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Le pazienti con emicrania mestruale presentano anche un deficit di questo sistema. In realtà, la risposta neuroendocrina sopra menzionata manca quando le donne vengono studiate durante il periodo premenstruale²⁷. Queste scoperte indicano un fallimento di uno dei sistemi endogeni che fornisce risposte adattative in pazienti con emicrania mestruale.

In uno studio retrospettivo, è stata studiata la correlazione tra vita riproduttiva e cefalea in 1300 pazienti affette da emicrania comune (emicrania con aura). Per valutare il ruolo esercitato dai processi adolescenziali e considerando che la pubertà è una pietra miliare nella

storia naturale dell'emicrania, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi in base al tempo di comparsa dell'emicrania²⁸. Nel 39.3% delle ragazze, l'insorgenza dell'emicrania si verifica durante il periodo adolescenziale. In particolare, l'11.4% della popolazione si riferisce ad un periodo intorno al menarca. Comunque, durante l'adolescenza non si è verificato nessun periodo critico e la distribuzione dell'insorgenza dell'emicrania era simile in un range di 12-18 anni.

È interessante notare che le pazienti che riferivano l'insorgenza dell'emicrania in prossimità del menarca avevano degli attacchi in prossimità delle mestruazioni con una frequenza doppia rispetto alle pazienti in cui l'insorgenza dell'emicrania non era in relazione alla pubertà. Inoltre, il gruppo precedente riportava la scomparsa dell'emicrania durante la gravidanza (36.4%) in una proporzione significativamente superiore rispetto all'ultimo gruppo (13.6%). Per quanto riguarda la storia familiare dell'emicrania, non esisteva nessuna differenza tra i due gruppi. Analogamente, l'incidenza di un ritmo mestruale regolare era simile tra le pazienti con e senza emicrania insorta al menarca. Al contrario, un'elevata prevalenza di dismenorrea primaria invalidante era riportata in pazienti dove l'insorgenza dell'emicrania non era collegato al periodo adolescenziale.

Queste scoperte indicano che l'insorgenza dell'emicrania nel periodo adolescenziale, cioè in prossimità del menarca, è spesso associato con quel particolare tipo di emicrania che mostra una stretta correlazione clinica con l'assetto ormonale. In particolare, l'insorgenza

dell'emicrania in prossimità della maturazione puberale facilmente predice lo sviluppo di una emicrania mestruale più avanti nel corso della vita. Al contrario, l'emicrania perimestruale è abbastanza non comune durante l'adolescenza, possibilmente in relazione al fatto che i primi anni ginecologici (3-5 anni dal menarca) sono caratterizzati da cicli mestruali non regolari. In realtà, a causa dei processi maturativi dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, le adolescenti presentano dapprima cicli mestruali anovulatori seguiti poi da cicli ovarici con una fase luteinica breve e/o inadeguata.

Noi abbiamo precedentemente riportato alcune osservazioni circa il ruolo dell'ovulazione nell'emicrania mestruale²⁹. In un case report, Holdaway et al³⁰ per primo ha descritto il successo dell'anovulazione cronica indotta da un analogo dell'LHRH nel trattamento di una donna di 38 anni con grave emicrania mestruale. L'emicrania scomparve totalmente durante il trattamento e la paziente decise di essere sottoposta a rimozione chirurgica delle ovaie. Più recentemente, vennero riportati altri cinque casi. L'aggiunta di terapia ormonale sostitutiva durante il trattamento con analoghi di LHRH (che è indispensabile sia per la protezione ossea che per quella cardiovascolare) non interferisce con il sollievo dall'emicrania mestruale ottenuta attraverso questa forma di ovariectomia chimica³¹.

La soppressione sia dell'ovulazione che del flusso mestruale finalizzata alla profilassi della cefalea emicranica perimestruale, è stata ottenuta anche attraverso l'uso di tamoxifene, danazolo o di estrogeni ad alte dosi. Comunque,

l'evidenza suggerisce un sollievo variabile dall'emicrania, sebbene la totale scomparsa non è mai stata raggiunta²⁹. Allo stesso modo, la semplice soppressione dell'ovulazione usando contraccettivi orali mostra anche effetti diversi sul corso dell'emicrania, senza nessuna coerenza o prova di sollievo definitivo. Sembra quindi evidente che il totale sollievo dalla emicrania mestruale ottenuta attraverso l'ipogonadismo indotto dal trattamento con gli agonisti dell'LHRH non è il solo meccanismo per spiegare l'efficacia dell'LHRH.

Emicrania e contraccettivi ormonali

La Cefalea viene definita come uno dei più frequenti effetti collaterali associati all'uso della pillola contraccettiva¹. Tuttavia, diversi studi condotti su emicrania e pillola sono retrospettivi oppure non considerano la storia di emicrania delle pazienti, o neanche il sistema di classificazione della Società Internazionale di Cefalea, prima dell'uso del contraccettivo orale (CO).

In generale, non sono ancora state descritte tendenze univoche e chiare sulle relazioni esistenti tra l'uso del contraccettivo orale e l'emicrania. In un ampio studio prospettico condotto da Larsson-Cohn and Lundberg era emerso che il 10.3% delle donne senza una pregressa storia di cefalea presentava episodi di emicrania durante un periodo osservazionale di 1 anno, mentre erano in terapia con CO. Il 13% delle donne già soffriva di emicrania; l'11.6% non aveva mai avuto un attacco di emicrania, il 24% ha avuto meno attacchi rispetto a quelli che aveva prima di cominciare a

prendere la pillola e solo il 18.2% ha avuto attacchi di emicrania molto più frequenti durante il periodo di assunzione della pillola. I risultati di questo studio sono molto simili ai primi riportati da Kudrow e Dalton. Tutti questi autori affermavano che è improbabile che sia la pillola da sola a causare l'emicrania. Tuttavia, l'uso dei contraccettivi ormonali evidenzia una suscettibilità agli attacchi di emicrania, visto che sembra che le donne che sperimentano l'emicrania per la prima volta durante la terapia con il CO spesso presentano una storia familiare positiva.

Fattori come il tipo e il dosaggio dei vari composti di steroidi contenuti nei contraccettivi orali, il periodo di assunzione e la popolazione di donne sotto studio sono stati considerati come potenziali fattori di confondimento della relazione tra emicrania e CO. Sfortunatamente non sono disponibili studi prospettici, randomizzati per sostenere questa come ipotesi. Una review comprendeva i vari aspetti della gestione metodologica, come (e.g.) la descrizione dei sintomi nei vari questionari usati per raccogliere le informazioni. Non sono state trovate differenze per quanto riguarda i vari tipi di pillola. Di sicuro, la presenza di cefalea era la ragione principale dell'utilizzo discontinuo della pillola e in passato la percentuale di uso discontinuo è stato del 12%. Un recente studio retrospettivo ha evidenziato che l'uso del CO era neutrale nel 67% dei soggetti con emicrania mentre peggiorava gli attacchi solo nel 24% dei casi. Non sembra quindi improbabile che ridurre le dosi di estrogeni e cambiare il

tipo di progestinico possano giocare un ruolo importante nel determinare una riduzione notevole degli attacchi di emicrania.

Attualmente, più che nella qualità o quantità di steroidi, la differenza di effetti del CO sull'andamento dell'emicrania sarebbe da ricercare nel regime di trattamento. Come recentemente è stato evidenziato per la supplementazione ormonale dopo la menopausa, l'uso di una terapia combinata, continuativa ha un basso impatto sulla frequenza degli attacchi di emicrania e sull'uso di analgesici ed è ampiamente preferito alla supplementazione estro-progestinica consequenziale, intermittente. Conformemente a ciò, nei casi di contraccezione orale, un regime combinato, monofasico dovrebbe essere di certo considerato la prima scelta terapeutica. In alcune circostanze, o l'emicrania mostra un chiaro pattern perimenzstruale o/e l'attacco mestruale è più resistente all'estinzione con terapia farmacologica. L'uso di un preparato combinato, monofasico, nella maggior parte dei casi è in grado di relegare gli attacchi di emicrania ad un'astinenza settimanale, la quale possa lasciare maggiori possibilità di fare una profilassi a breve termine, o con il sumatriptan o con la supplementazione di estradiolo. In entrambi i casi, un regolare e più semplice approccio dovrebbe essere quello di evitare l'assunzione discontinua del CO. Infatti, l'assunzione continuativa della pillola per 42 o 63 giorni riduce il numero di episodi di emicrania mestruale e nella nostra esperienza permette una riduzione di 2/3 degli attacchi di emicrania.

Bibliografia

1. Yen SCC, Jaffe RJ, Reproductive Endocrinology, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1991
2. Pfaff DW, McEwen BS, Actions of estrogens and progestins on nerve cells. *Science* 1993; 219: 808-14
3. Petraglia F, Porro C, Facchinetti F et al, Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 508-12
4. Biegon A, Reches A, Snyder L, McEwen BS, Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sci* 1983; 32: 2015-28
5. Fioroni L, Andrea GD, Alecci M, Cananzi A, Facchinetti F, Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1996; 16: 427-30
6. Carlson LA, Ekelund LG, Oro L, Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandins E1 in man. *Acta Med Scand* 1968; 183: 423-30
7. Peatfield RC, Gawel MJ, Rose FC, The effect of infused prostacyclin in migraine and cluster headache. *Headache* 1981; 21: 190-5
8. Moskowitz MA, The neurobiology of vascular head pain, *Ann Neurol*. 1984; 16: 157-68
9. Sillanpää M, Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15-19
10. MacGregor EA, Menstruation, sex hormones and migraine. *Neurol Clin* 1997; 15: 125-141
11. Rubin PC, McCabe R, Postpartum migraine and severe Preeclampsia. *Lancet* 1984; ii: 285-6
12. Manzoni GC, Farina S, Granella F, Alfieri M, Busi M, Classic and common migraine. Suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol* 1986; 1: 112-22
13. Whitty CWM, Hockaday JM, Migraine: a follow-up study of 92 patients. *BMJ* 1968; i: 735-6
14. Fettes I, Migraine in the menopause. *Neurology* 1999; 53: S29-33
15. Facchinetti F, Sternieri E, Nappi G et al, Clinical findings of headaches in postmenopausal age. In: Fioretti P et al, eds, *Postmenopausal Hormonal Therapy: Benefits and Risks*. New York: Raven Press, 1987: 67-70
16. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR, Features of Headache at menopause: a clinico- epidemiological study. *Maturitas* 1993; 17: 31-3
17. Silberstein SD, Merriam GR, Estrogens, Progestins and headache. *Neurology* 1991; 41: 786-93
18. Larson-Cohn U, Lundberg PO, Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurol Scand* 1978; 46: 267-78
19. Epstein MT, Hockaday TD, Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* 1975; 1: 543-8

20. Martignoni F, Sances M, Facchinetti F et al, Eemicrania e Sindrome premenstruale: osservazioni clinico epidemiologiche. In: Genazzani AR, eds, Endocrinologia Ginecologica. Bologna: Monduzzi editore, 1984: 441-64
21. Metcalf MG, Livesey JH, Hudson SM, Wells EJ, The premenstrual syndrome: moods, headache and physical symptoms in 1333 menstrual cycles. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1988; 8: 31-43
22. Facchinetti F, Neri I, Martignoni L, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR, The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalalgia* 1993; 13: 422-5
23. Lundberg PO, Endocrinology of headache. A review. In: Pfaffenrath V, Lundberg PO, Sjaastad O, eds, *Updating in Headache*. Berlin: Springer Verlag, 1995: 334-40
24. Couch JR, Wortsman J, Beares C, Anovulatory state as a factor in occurrence of migraine. In: Clifford Rose F, ed., *Migraine*. Basel: Karger, 1987: 50-5
25. Facchinetti F, Nappi G, Petraglia F, Volpe A, Genazzani AR, Estradiol/progesterone imbalance and the premenopausal syndrome. *Lancet* 1983; ii:1302
26. Facchinetti F, Martignoni E, Sola D et al, Transient failure of central opioid tone and premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 1988; 33: 633-8
27. Facchinetti F, Martignoni M, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR, Opioid control of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis cyclically fails in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1990; 10: 51-6
28. Facchinetti F, Neri I, Granella F, Manzoni GC, Martignoni E, Genazzani AR, Perimenstrual headache and adolescence. In: Gallai V, Guidetti V, eds, *Juvenile Headache*. Amsterdam: Elsevier Science, 1991: 93-4
29. Facchinetti F, Sgarbi L, Piccinini F, Hypothalamic resetting at puberty and the sexual dimorphism of migraine *Funct Neurol*. 2000;15 Suppl 3:137-42.
30. Holdaway IM, Parr CE, France J, Treatment of a patient with severe menstrual migraine using the Depot LHRH analogue Zoladex. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1991; 31:164
31. Murray SC, Muse KN, Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and „add-back“ therapy. *Fertil Steril* 1997; 67, 2: 390-3



Il Bollettino di Ginecologia Endocrinologica è realizzato con il contributo educativo di:

ALFA WASSERMANN



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Wyeth