

Raccolta Monografie



Volume 3
2009



**La Raccolta Monografie Volume 3 2009
è edita da**



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2009 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

Endometriosi: trattamenti attuali e nuovi orizzonti terapeutici.....	1
M.Vignali, C. D'Amico, M. Busacca	
PCOS e Diabete Mellito Tipo II	21
E. Chierchia, S. Santagni, E. Rattighieri, C. Lanzoni, F. Ricchieri, A.D. Genazzani	
Isteroscopia e infertilità	29
Stefano Angioni, Beatrice Vacca, Stefania Sanna, Gian Benedetto Melis	
Il deficit estrogenico come fattore di stress infiammatorio: un'ipotesi patogenetica unificata per l'aumentato rischio osteoporotico e cardiovascolare in postmenopausa	41
Francesco S. Pansini, Carlo M. Bergamini	
Il trattamento ormonale conservativo nelle pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale	54
Angiolo Gadducci, Roberta Tana, Giulia Zanca	
Approccio diagnostico e terapeutico della amenorrea primaria e del ritardo puberale.....	60
Metella Dei, Gilda Di Paolo°, Vincenzina Bruni	
Management del diabete gestazionale	69
Herbert Valensise, Giulia Gagliardi, Francesco Altomare	
Aspetti endocrini, diagnostici e terapeutici delle menometrorragie in età perimenopausale	106
Erika Rattighieri, Chiara Lanzoni, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Anna Lisa Campedelli, Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani	

Endometriosi: trattamenti attuali e nuovi orizzonti terapeutici

M. Vignali, C. D'Amico, M. Busacca

Clinica Ostetrico Ginecologica – Università degli Studi di Milano

P.O. Macedonio Melloni - Milano

Nonostante i numerosi contributi offerti dalla letteratura mondiale, l'endometriosi rimane una patologia complessa ed enigmatica, caratterizzata da manifestazioni cliniche ed anatomicopatologiche differenti e da una eziopatogenesi ancora incerta che rendono difficoltosa l'impostazione di un iter terapeutico univoco.

La prevalenza dell'endometriosi nella popolazione generale femminile corrisponde a circa il 6-10% ma può raggiungere il 35-50% in donne con dolore pelvico, infertilità od entrambi [1-4].

La necessità di un approccio diagnostico che consenta di formulare una diagnosi precoce, e quindi di instaurare la corretta terapia, è di capitale importanza.

Il razionale delle attuali opzioni terapeutiche è di inibire la crescita di impianti ectopici endometrioidici al fine di ridurre la sintomatologia algica che caratterizza questa malattia.

Il sintomo prevalente è infatti il dolore che può manifestarsi come dismenorrea, algie pelviche non correlate al ciclo mestruale, dispareunia profonda, dischezia (in caso di endometriosi profonda del cavo del Douglas) e disuria (in caso di coinvolgimento del setto vescico-uterino e della vescica) [5].

Il trattamento chirurgico è il *gold standard* per la diagnosi e la terapia dell'endometriosi in quanto consente, oltre la diagnosi istopatologica, la diretta localizzazione e l'escissione delle lesioni, con efficace risoluzione della sintomatologia dolorosa ed aumento della funzionalità riproduttiva [6-12].

Date però l'invasività della procedura e quindi il rischio di possibili complicanze conseguenti alla chirurgia, il trattamento medico è da considerare una valida alternativa di intervento. E' evidente che l'azione della terapia medica sia mirata più alla risoluzione della sintomatologia algica che alla riduzione delle lesioni endometriosiche [13].

Considerando inoltre l'alta percentuale di recidive (15-40% a seconda del tipo di endometriosi) che caratterizza questa patologia, la principale applicazione del trattamento medico risulta essere la terapia adiuvante a lungo termine dopo chirurgia ed il trattamento delle recidive.

Tuttavia è bene sottolineare l'assenza di evidenze scientifiche che sostengano un ruolo attivo dei farmaci nel ridurre l'incidenza delle recidive stesse [14-17], né che il trattamento medico migliori la prognosi riproduttiva [18].

La conoscenza, sebbene ancora controversa, dei meccanismi patogenetici e molecolari che sottendono l'endometriosi, sebbene non consenta di identificare il trattamento ideale, ha però permesso di indirizzare la scelta verso determinate categorie di farmaci in grado di non interferire con la fisiologica funzionalità ovarica ed endometriale.

TRATTAMENTI ATTUALI

ESTRO-PROGESTINICI (EP) E PROGESTINICI (P)

E' noto che l'endometriosi rappresenti una patologia ormono-dipendente.

La temporanea inibizione dell'ovulazione, attraverso il *feed-back* negativo esercitato sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ed il conseguente stato di ipoestrogenismo, riducono gli impianti ectopici e lo stato infiammatorio, così come la sintomatologia algica associata [19-20].

L'elevata tollerabilità, i ridotti effetti collaterali, la possibilità di trattamento a lungo termine ed i costi contenuti, rendono i progestinici e gli estrogeno-progestinici combinati il trattamento di scelta.

La somministrazione ciclica di EP non è però sempre risolutiva della sintomatologia dolorosa.

sa, tanto che studi recenti hanno dimostrato che, in tali casi, la somministrazione continua (per 28 giorni anziché 21) sia maggiormente efficace [21-22].

Tale modalità di trattamento a lungo termine, considerando la scarsa percentuale di effetti collaterali specialmente se confrontata con terapie largamente utilizzate negli anni '80 e '90 (Danazolo e GnRH analoghi), risulta essere l'opzione ideale in donne non desiderose di prole [23].

Infatti ci sono diversi studi in letteratura che confrontando EP ed analoghi del GnRH dimostrano una efficacia sovrapponibile nella riduzione della sintomatologia dolorosa (Tab. I) [24-27].

Vercellini 1993

Confrontando il trattamento con E/P a quello con GnRH-analoghi si ottiene una paragonabile risoluzione della sintomatologia algica: dispareunia ($p < 0.01$) ed algie pelviche non mestruali ($p < 0.01$)

Parazzini 2000

Confrontando il trattamento con E/P a quello con GnRH-analoghi + E/P si ottiene una paragonabile risoluzione della sintomatologia algica: dismenorrea ed algie pelviche non mestruali (differenze non statisticamente significative)

Davis 2007

Confrontando il trattamento per E/P versus GnRH-analoghi si ottiene una paragonabile risoluzione della sintomatologia algica: dismenorrea (OR 0.48; 95% CI 0.08 to 2.90) e dispareunia (OR 4.87; 95% CI 0.96 to 24.65)

Tab I: E/P vs GnRHa nel trattamento dell'endometriosi

L'utilizzo di **progestinici** (Tab II), mimando l'azione del progesterone, offre numerosi vantaggi nel trattamento a lungo termine dell'endometriosi, consentendo un buon controllo del sanguinamento uterino e la riduzione della dismenorrea e del dolore pelvico cronico [28-35].

Il Progesterone previene l'impianto e la crescita dell'endometrio rigurgitato (fenomeno della "mestruazione retrograda") attraverso la pro-

duzione di fattori locali che inibiscono l'azione delle MMP (Metalloproteinasi di Matrice) e l'angiogenesi, coinvolti nella patogenesi dell'endometriosi. Esso, inoltre, esercita un importante effetto anti-infiammatorio. L'efficacia nella riduzione della sintomatologia algica è proporzionale alla durata del trattamento, che a sua volta è inficiato dagli effetti collaterali (acne, spotting, oligo-amenorrea, incremento ponderale, vampate, cefalea, riduzione della libido, aumento dell'appetito) [36]. Uno studio randomizzato di Vercellini *et al.* ha paragonato gli effetti della somministrazione continuativa per 6 mesi di Ciproterone acetato (12.5 mg/die) con quelli di EP combinati (Desogestrel 0.15 mg ed Etinilestradiolo 0.02 mg). Dismenorrea, dispareunia ed algie pelviche intermestruali sono considerabilmente migliorate, così come il profilo psicologico e la soddisfazione sessuale delle pazienti, senza differenze significative tra i due gruppi [37].

Impianti progestinici subdermici e dispositivi intrauterini che rilasciano progestinico rappresentano interessanti opzioni per il trattamento a lungo termine, soprattutto post-chirurgico, di donne affette da endometriosi sintomatica.

Le altre vie di somministrazione disponibili in commercio sono quelle orale, intramuscolo ed intravaginale.

La scelta del solo progestinico è da preferirsi quando gli effetti soggettivi e metabolici degli estrogeni necessitano di essere contrastati o in donne che, per motivazioni culturali o religiose, rifiutano l'uso del contraccettivo. Tuttavia va segnalato che un recente studio di Rodgers *et al.* riporta un'elevata percentuale di recidiva della patologia in donne che hanno assunto soli progestinici [38].

DANAZOLO E GESTRINONE

Il **Danazolo**, un 17-etinil-testosterone, è stato il primo composto utilizzato nel trattamento dell'endometriosi.

Agisce inibendo la steroidogenesi ovarica ed il legame del progesterone alle *sex hormone binding globulin* (SHBG), con conseguente incremento della concentrazione sierica di testosterone libero.

Inoltre, attraverso il legame con i recettori progestinici, con una affinità pari al 3% di quella del progesterone stesso, esercita effetti diretti a livello del tessuto endometriale [39-40].

Questa categoria di farmaci risulta efficace nel ridurre dismenorrea, algie pelviche e dispareunia ma la sintomatologia viene riferita nuovamente dalla paziente, in più di 50% dei casi, dopo 6 mesi dalla sospensione del trattamento [41-42].

Le proprietà anaboliche ed androgeniche del Danazolo sono, inoltre, associate a numerosi effetti collaterali: aumento ponderale, mialgie, acne, diminuzione di HDL ed aumento di LDL, sintomi gastro-intestinali, crampi muscolari, malessere, depressione.

A differenza, però, degli GnRH-analoghi non provocano riduzione della *bone mineral density* (BMD) [43-45].

Il **Gestrinone**, un 19-norsteroido trienico sintetico, agisce inibendo l'ipofisi e, di conseguenza, il rilascio gonadotropinico.

La soppressione ovarica che ne deriva determina atrofia sia a livello endometriale sia a livello dei tessuti endometriali ectopici.

Inoltre possiede proprietà anti-progestiniche, anti-estrogeniche ed androgeniche.

Esso riduce le lesioni endometriosiche, risultando efficace sulla risoluzione della sintomatologia algica.

Numerosi studi dimostrano l'indiscussa efficacia nel ridurre il dolore associato all'endometriosi, ma l'elevata percentuale di effetti androgenici ed anabolici e la disponibilità di nuovi trattamenti maggiormente tollerabili, ne limitano l'impiego [46-48].

ANALOGHI DEL GnRH: AGONISTI ED ANTAGONISTI

Il *Growth Hormone- Releasing Hormone* (GnRH) è un decapeptide, prodotto dai neuroni siti nell'area preottica e nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, secreto in modo pulsatile nella circolazione portale-ipofisaria.

Esso stimola la secrezione ipofisaria di luteotropina (LH) e di follicolotropina (FSH), tramite un meccanismo calcio-mediato.

Essendo l'endometriosi una patologia estrogeno-dipendente, l'introduzione di composti che inducessero uno stato di ipoestrogenismo, ha portato un'ampia applicazione clinica: agonisti ed antagonisti del GnRH.

Gli **agonisti del GnRH** provocano desensibilizzazione dei recettori ipofisari del GnRH inducendo un'iniziale stimolazione dell'asse ipofisi-ovaio, seguito dalla soppressione della

secrezione gonadotropinica e dall'inibizione della steroidogenesi ovarica, con conseguente anovulazione ed amenorrea.

Questi farmaci risultano efficaci nel ridurre il dolore [49], ma la presenza di effetti collaterali non trascurabili (sintomatologia vasomotoria, insonnia, cefalea, riduzione della densità minerale ossea, labilità emotiva, etc.) [64-67-68] e l'elevata percentuale di recidiva della patologia alla sospensione del trattamento (nella metà dei casi a 5 anni dal trattamento) hanno reso l'utilizzo degli agonisti del GnRH una terapia di seconda scelta [50-52].

L'impiego di **antagonisti del GnRH** nel trattamento dell'endometriosi è di recente introduzione.

Tale farmaco, attraverso un'azione dose-dipendente, riduce i livelli estrogenici in modo da inibire la sintomatologia algica ma senza tuttavia scatenare i fastidiosi effetti collaterali conseguenti alla deprivazione estrogenica.

Inoltre, a differenza degli agonisti del GnRH, questi farmaci non determinano l'iniziale stimolo dell'asse ipofisi-ovaio ed il conseguente picco gonadotropinico [53-55].

Il trattamento con GnRH-antagonisti (Cetrorelix 3 mg/settimana per 8 settimane) è stato ben descritto in uno studio non randomizzato su 15 pazienti: al termine del trattamento tutte le donne presentavano un efficace miglioramento dei sintomi, giustificato dalla regressione delle lesioni endometriosiche [56].

L'assenza di studi randomizzati non consente, però, di trarre conclusioni certe.

NUOVI ORIZZONTI TERAPEUTICI

TERAPIE BASATE SULL'INIBIZIONE DELL'AZIONE ESTROGENICA

Come precedentemente ricordato, l'endometriosi rappresenta una patologia che tende a regredire in condizione di ipoestrogenismo.

Vi è evidenza che le terapie ipoestrogeniche non conducano ad una permanente risoluzione della patologia, ma solo ad un temporaneo miglioramento, in quanto i focolai endometriosici vanno in ipotrofia e quiescenza, ma sono pronti a ridivenire funzionali con la ripresa dell'attività ovulatoria. Tale considerazione va ad aggiungersi alla necessità di un trattamento a lungo termine, con i conseguenti effetti collaterali che ne derivano.

Per questi motivi, e per l'ovvia esigenza di agire localmente sulle lesioni piuttosto che bloccare l'asse ovarico, sono state proposte due nuove categorie di farmaci che inducono un'inibizione estrogenica:

1. Gli inibitori dell'aromatasi
2. Gli inibitori selettivi del recettore estrogenico (SERM)

Gli inibitori dell'aromatasi

L'aromatasi è un enzima del citocromo P450 che catalizza una tappa specifica della biosintesi estrogenica: la conversione degli androgeni (soprattutto androstenedione) in estrogeni [57-58].

Si ritiene che lo sviluppo e la crescita di impianti ectopici endometriosici sia favorita e potenziata dalla presenza locale di questo enzima [59].

L'espressione dell'aromatasi avviene in numerosi tessuti umani e cellule, come le cellule ovariche della granulosa, il sinciziotrofoblasto placentare, il tessuto adiposo, i fibroblasti cutanei ed il tessuto cerebrale.

Livelli estremamente elevati di mRNA aromatasi sono stati trovati anche in impianti endometriosici extraovarici e in endometriomi: sembrerebbe, infatti, che il tessuto patologico endometriale ectopico stesso sia in grado di produrre estrogeni [60-61].

Lo stimolo maggiore di sintesi dell'aromatasi a livello delle cellule ectopiche endometriali è costituito dalla PGE2; a loro volta gli estrogeni aumentano la produzione di PGE2 favorendo l'espressione di COX2, enzima chiave nella conversione dell'acido arachidonico in PGE2, che risulta "up-regolato" nelle cellule stromali del tessuto endometriale e nell'endometrio di donne con endometriosi [62].

Da qui deriva un circolo vizioso che aumenta sempre più in sede locale la produzione estrogenica.

Inoltre, l'escrezione sistemica di estradiolo, non solo da parte dell'ovaio, del tessuto adiposo e della cute, ma anche localmente dal tessuto endometriosico, può rappresentare un fattore importante nella formazione di focolai endometriosici. Queste scoperte sono le basi molecolari che sostengono gli inibitori dell'aromatasi come candidati al trattamento dell'endometriosi.

Questi farmaci riducono i livelli circolanti di estrogeni senza però influenzare la produzione degli altri ormoni steroidei [63].

Sono disponibili due categorie di farmaci: inibitori steroidei irreversibili della sintesi estrogenica ed inibitori non steroidei reversibili.

L'evidenza che donne con funzionalità ovarica conservata possano risultare resistenti all'azione di questi farmaci ha limitato l'utilizzo di tale trattamento alle donne in post-menopausa affette da endometriosi sintomatica [64].

Takayama et al. hanno somministrato **Anastrozolo** (1mg/die per 9 mesi) ad una donna sottoposta ad isteroannessiectomia bilaterale ed affetta da un'importante localizzazione endometriosica vaginale sintomatica, con conseguente completa guarigione al termine del trattamento [65].

Un altro studio interessante è stato condotto da Ailawadi et al. che hanno trattato per 6 mesi 10 donne in età feconda con localizzazione endometriosiche di varie entità con 2.5 mg/die di **Letrozolo** e 2.5 mg di **Noretidrone acetato**, per limitare gli effetti secondari.

La verifica laparoscopica, effettuata a 30-60 giorni dal termine del trattamento, ha dimostrato istologicamente l'assenza di endometriosi in tutte le pazienti.

Confrontando lo score relativo al dolore pelvico durante il trattamento e dopo 6 mesi di trattamento, a quello pre-trattamento, si è ottenuta una riduzione statisticamente significativa dello stesso ($p=0.005$ e $p=0.001$, rispettivamente).

Non è stata, inoltre, rilevata alcuna modificazione significativa ($p=0.04$) della densità minerale ossea (BMD).

Durante il trattamento le pazienti hanno riferito la comparsa di vampate, *spotting*, modificazioni dell'umore e cefalea.

Rimane quindi la possibilità di trattare comunque donne in età feconda, senza provocare importanti effetti collaterali [66].

Alcuni *case report* hanno evidenziato risultati promettenti circa l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi nel trattamento dell'endometriosi, ma vi è solamente uno studio clinico randomizzato che ha valutato l'efficacia della combinazione di inibitori dell'aromatasi associati ad analoghi del GnRH (**Anastrozolo** e **Goserelin**) o analoghi del GnRH da soli (**Goserelin**) nel trattamento post-chirurgico, della durata di 6 mesi, di 80 donne con severa endometriosi.

Al termine di un follow-up, della durata di 24 mesi, si è rilevato un tempo medio libero da recidiva maggiore nel trattamento con analoghi associati ad inibitori dell'aromatasi, rispetto agli analoghi da soli (> 24 mesi *versus* 17 mesi; $p=0.0089$; RR: 4.3%).

Il 7.5% delle pazienti trattate con entrambi i farmaci, rispetto al 35% di quelle trattate unicamente con *Goserelin*, hanno presentato una recidiva durante i 2 anni di osservazione.

Al termine del trattamento il 54.7% *versus* il 10.4%, rispettivamente, non hanno avuto recidive.

I valori medi delle differenze ottenute sottraendo allo score sintomatologico basale quello ottenuto dopo 24 mesi di follow-up, per ciascuno dei sintomi valutati (dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico), hanno evidenziato una modificazione statisticamente significativa in favore del trattamento combinato (9.2 ± 2.1 *versus* 6.7 ± 2.8 ; paired t-test; $P < 0.0001$; 95% CI 1.5 ± 4.0) [67].

Come osservazione marginale va specificato che il trattamento con gli inibitori dell'aromatasi non risulta meno costoso rispetto all'analogo; se comunque ci soffermiamo sui risultati ottenuti dobbiamo concludere che l'utilizzo dell'inibitore dell'aromatasi sembra indicare un vantaggio rispetto all'impiego degli analoghi nel trattamento della sintomatologia dolorosa legata alla patologia endometriosa.

Rispetto alle terapie endocrine utilizzate in passato, i vantaggi degli inibitori dell'aromatasi, che includono un ormai noto meccanismo d'azione, un buon profilo tossicologico, uno schema di somministrazione conveniente e la mancanza di effetto estrogenico sull'endometrio, hanno stimolato l'utilizzo di questi farmaci soprattutto nelle pazienti in post-menopausa o in donne in pre-menopausa la cui funzionalità ovarica è stata resa non funzionale da altri trattamenti [68].

Non sono però da sottovalutare i possibili effetti collaterali di un trattamento a lungo termine: cefalea, nausea, diarrea e vampate. *Letrozolo* ed *Anastrozolo* sono associati a calo ponderale, dispnea, eventi trombotici e sanguinamento vaginale. Gli effetti a lungo termine sul BMI e sul profilo lipidico sono ancora sconosciuti [69-70].

DISPOSITIVI INTRA-UTERINI MEDICATI

Già negli anni '90 Igarashi aveva studiato gli effetti locali dell'applicazione vaginale (pessario medicato al **Danazolo** 2-3.5g) ed intrauterina di Danazolo (175 mg) in 35 donne infertili, affette da endometriosi pelvica ed adenomiosi uterina. L'utilizzo di tali dispositivi ha portato rispettivamente alla riduzione della dismenorrea e delle lesioni endometriosiche nel primo caso, ed alla riduzione del volume uterino ed all'insorgenza di gravidanza nel 66.6% delle donne sottoposte a terapia con IUD.

Il Danazolo non inibisce l'ovulazione, ma provoca atrofia delle lesioni endometriosiche, facilitando, in tal modo, lo stato gravidico [71].

Nel 2004 lo stesso Igarashi, in collaborazione con Cobellis *et al*, sottolinea ancora l'efficace utilizzo di IUD contenente Danazolo (300-400 mg) in 18 donne con diagnosi istologica di endometriosi, accompagnata a dolore pelvico cronico.

Già dopo il primo mese di trattamento si ottiene un importante miglioramento di dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico ($p<0.01$), con un effetto persistente positivo nei sei mesi di utilizzo della spirale medicata [72].

L'utilizzo di **dispositivi intra-uterini a base di progestinico** (Levonorgestrel, Norgestrol), il quale presenta un'attività androgenica ed anti-estrogenica a livello endometriale [73], è invece considerato un approccio terapeutico di ultima generazione, il quale garantisce un'efficace risoluzione della dismenorrea, così come del dolore associato all'endometriosi retto-vaginale [74-75].

La somministrazione locale di progestinico svolge un'importante azione a livello dell'endometrio, che diviene atrofico ed inattivo, benché l'ovulazione generalmente non venga soppressa.

L'identificazione di una sicura ed efficace alternativa da utilizzare come trattamento a lungo termine e la possibilità di assicurare una determinata azione terapeutica in relazione dello specifico organo coinvolto, riducendo così l'impatto metabolico generale, rappresentano un argomento di grande interesse.

La distribuzione a livello dei tessuti pelvici, che garantisce una concentrazione locale maggiore del farmaco rispetto a quella plasmatica, conduce ad un livello elevato di efficacia e riduce gli effetti collaterali legati al metabolismo

di primo passaggio epatico, caratteristico dei farmaci assunti per via orale.

Le ridotte conseguenze metaboliche sono anche da imputarsi alla bassa dose di assunzione, che risulta minore rispetto agli altri metodi contraccettivi (un dispositivo intra-uterino rilascia 20 mcg/die di Levonorgestrel).

Sono comunque importanti da menzionare i casi di espulsione del dispositivo intrauterino e l'aumentato rischio di infezione pelvica.

L'utilizzo di spirali medicate è stato volto a pazienti con endometriosi pelvica, del setto retto-vaginale, in caso di recidiva e come trattamento post-operatorio [76].

Sono necessari studi randomizzati, al fine di poter sostenere un ruolo efficace di questi dispositivi nel trattamento dell'endometriosi.

TERAPIE SPERIMENTALI

Modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM)

L'utilizzo di farmaci che, interferendo direttamente col recettore estrogenico, determinino una diminuzione dei livelli locali e sistemici di estrogeni, rappresenta un'interessante opportunità terapeutica nel trattamento dell'endometriosi.

Essi competono con l'estrogeno per il legame alle proteine del corrispondente recettore.

Il **Raloxifene** è il più testato dei modulatori selettivi del recettore estrogenico, usato soprattutto come agente terapeutico dell'osteoporosi post-menopausale [77].

La mancata soppressione della produzione estrogenica, in epoca pre-menopausale, ne esclude una possibile applicazione in queste categorie di pazienti [78].

Il razionale del suo utilizzo in pazienti con endometriosi è correlato all'attività estrogeno-antagonista a livello endometriale ed estrogeno-agonista su ossa e lipoproteine plasmatiche [79].

Gli studi effettuati in ambito animale hanno evidenziato un'efficace riduzione delle lesioni endometriosiche dopo somministrazione di SERM [80-82].

In campo umano i dati disponibili sono ancora insufficienti.

TERAPIE BASATE SULLA MODIFICAZIONE DELL'AZIONE PROGESTINICA

Modulatori selettivi del recettore progestinico (SPRM)

E' stata ipotizzata l'esistenza di un'alterazione molecolare a livello recettoriale che possa essere coinvolta nella patogenesi dell'endometriosi.

Il recettore del progesterone è un recettore nucleare che, a seguito del legame con il corrispondente ligando, va incontro a dimerizzazione.

Gli omodimeri che ne derivano si legano a specifiche sequenze presenti sul DNA chiamate "progesterone response elements" (PRE) con conseguente trascrizione genica.

Sono stati così individuati modulatori selettivi del recettore del progesterone in grado di produrre effetti diversi:

- ligandi di tipo I: prevengono od attenuano il legame del progesterone con al PRE (antagonisti);
- ligandi di tipo II: promuovono il legame progesterone-PRE ma la loro capacità di alterare l'espressione genica è notevolmente variabile e può essere sito specifica;
- ligandi di tipo III: promuovono il legame progesterone-PRE ma in alcune circostanze tale trascrizione può non verificarsi.

I ligandi di tipo I e III agiscono come puri antagonisti, mentre i ligandi di tipo II possono agire come agonisti, agonisti parziali od antagonisti a seconda della dose, della presenza o assenza del progesterone e del sito di azione [83].

Il meccanismo con cui i SPRM possono esercitare un'azione antiproliferativa endometriale è complessa e non completamente indagata. Attualmente è evidente che possono esercitare:

- Blocco dell'azione del progesterone sulla crescita e sulla funzione delle arterie spiraliformi;
- Soppressione degli effetti proliferativi degli estrogeni;
- *Down-regulation* di fattori di crescita stromali;
- Induzione dell'espressione del recettore degli androgeni a livello endometriale;

- Riduzione della sintomatologia algica tramite diminuzione della produzione di prostaglandine, mediata dall'azione del progesterone [84-86] (Fig.I).

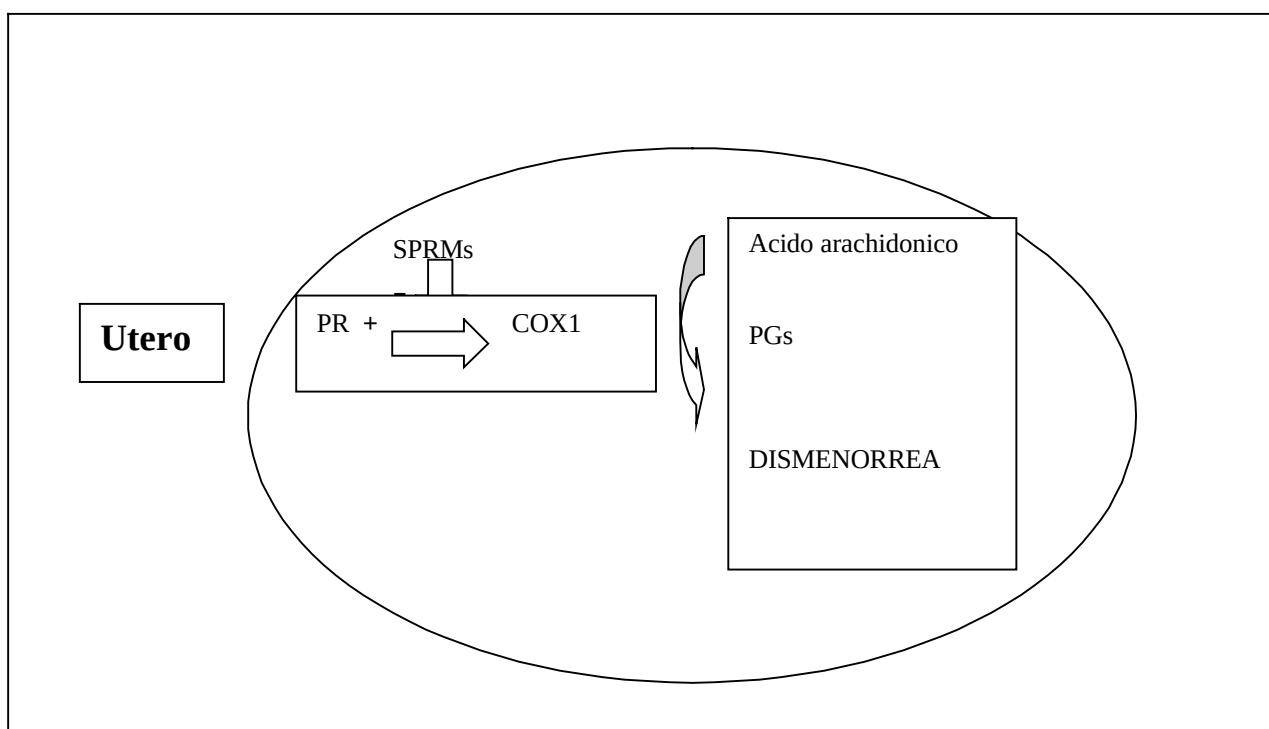


Fig. I: Potenziale effetto dei SPRM sulla sintomatologia algica.

L'utilizzo *in vivo* nell'ambito animale ha infatti dimostrato l'esistenza di attività diverse nei confronti del progesterone [87].

Sono stati eseguiti alcuni *trials*, su piccoli campioni, con modulatori non selettivi del recettore del progesterone (Mifepristone) che hanno dimostrato una riduzione delle lesioni endometriosiche e della sintomatologia dolorosa, alla dose di 50 mg/die. Alla luce di questi dati l'utilizzo di modulatori selettivi potrebbe condurre a risultati particolarmente brillanti nel trattamento dell'endometriosi [88].

AGENTI IMMUNO-MODULATORI ED ANTI- INFIAMMATORI

L'ipotesi di Sampson riguardo la mestruazione retrograda, vista come un fenomeno essenziale nello sviluppo dell'endometriosi, non spiega

perché il processo, che è fisiologico, non induca la patologia in tutte le donne.

A tal riguardo, si sostiene che il sistema immunitario espliciti un ruolo critico nello sviluppo di una risposta immunologica locale contro i frammenti endometriali refluiti in cavità peritoneale [89].

Sia le evidenze *in vivo* sia quelle *in vitro* ipotizzano che nell'endometriosi possa esistere una qualche caratteristica cellulare che permetta ai foci ectopici di tessuto endometriale di evadere l'immunosorveglianza (Tab.II).

Tab. II: Meccanismi delle cellule endometriali per evadere l'immunosorveglianza peritoneale

- Modificazione dell'espressione degli antigeni HLA classe I importanti per il riconoscimento immunologico
- Produzione di antigeni circolanti capaci di competere con gli antigeni di superficie critici per il riconoscimento immunologico (sICAM, sHLA)
- Secrezione diretta od indiretta di fattori inibitori e citochine (TGF- β , shift vs – Th2, PGE2)
- Induzione di apoptosi nelle cellule immuni attraverso meccanismi Fas-mediati

D'altra parte, l'endometriosi dovrebbe essere considerata una malattia infiammatoria, in quanto evidenze considerevoli hanno sottolineato importanti modificazioni locali come un significativo aumento delle citochine nel liquido peritoneale e dei fattori di crescita, alterazioni dell'attività delle cellule B linfocitarie, un aumentata risposta anticorpale nonché un aumento del numero, della concentrazione e dell'attività dei macrofagi peritoneali [90-93].

Alla base di questi concetti, viene sostenuto l'uso di due diversi tipi di immunomodulatori nel trattamento dell'endometriosi: agenti in grado di stimolare la risposta immunitaria cellulo-mediata ed agenti in grado di ridurre la risposta infiammatoria.

Agenti immuno-modulatori

Il razionale dell'utilizzo di agenti in grado di stimolare la risposta immunitaria si basa sulla possibilità di sfruttare l'attività citolitica cellulo-mediata.

Questa azione si ottiene tramite l'utilizzo di farmaci antinfiammatori ed anti-citochine [94]. Le molecole dotate di proprietà immuno-stimolanti che sono state indagate nel campo dell'endometriosi sono: **Interleuchina-2 (IL-2)**, **Interferone (IFN)**, e due immuno-modulatori sintetici (l'analogo della guanosina, **Loxorobi-na**, e l'agonista del recettore nicotinico colinergico, **Levamisolo**).

Questi elementi sono stimolatori pleiotropici caratteristici di componenti del sistema immunitario.

IL-2 è una citochina eterodimerica che agisce sulle cellule T e sugli NK inducendo una produzione di citochina INF- γ che a sua volta incrementa l'attività citotossica degli NK.

Il ruolo della componente immunologica nel limitare la crescita endometriosica risulta oggetto di numerose pregresse osservazioni.

Nel 1999 è stato messo a punto un modello murino che consentiva di indurre la comparsa di endometriosi in topi immuno-competenti.

In questo modello, l'endometriosi è stata indotta attraverso l'inoculazione di frammenti singenici endometriali, attraverso una piccola incisione laparotomia, nello spazio peritoneale. Per valutare la capacità dell'**Interleuchina-12 (IL-12)** di prevenire lo sviluppo delle lesioni endometriosiche, i topi sono stati trattati con e senza forme ricombinanti di citochine sotto forma di iniezioni giornaliere intraperitoneali di 0,15 μ g per 5 giorni a partire da 2 giorni prima fino a 2 giorni dopo l'inoculazione di endometrio. L'esperimento è stato eseguito su 2 differenti specie di topi, C57BL/6 e BALB/c. A un esame del peritoneo compiuto 3 settimane più tardi, è risultato che il peso totale e la superficie globale delle lesioni erano significativamente più bassi nei topi trattati con IL-12 rispetto ai controlli non trattati (rispettivamente di 77% e 61% nei topi C57BL/6 e di 42% e 28% nei topi BALB/c) (Fig.II).

Premesso che in campo umano IL-2 è già stata utilizzata in campo oncologico per contrastare la crescita dei melanomi e del tumore renale, può essere utile partire dai risultati riportati nell'ambito animale per studiare un modello terapeutico in grado di potenziare l'attività immunologica nei soggetti affetti da endometriosi [95].

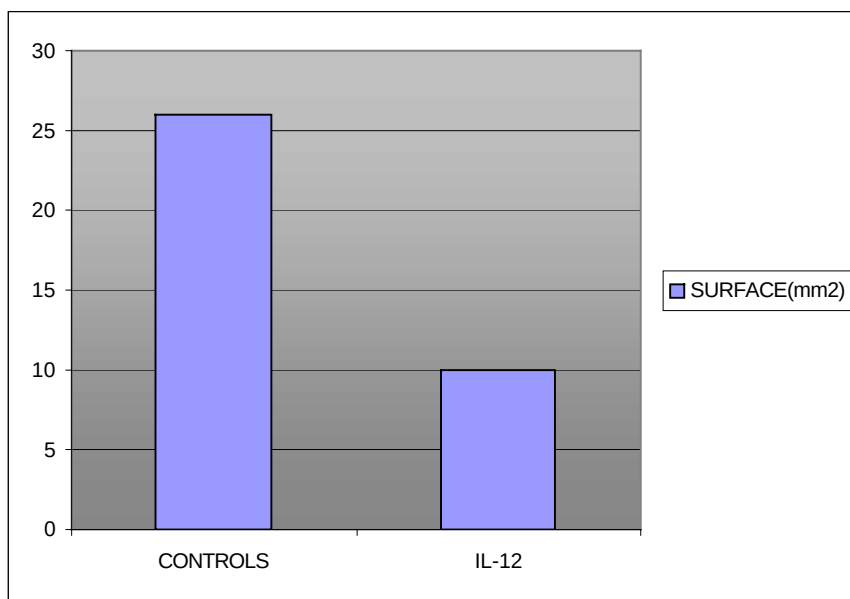
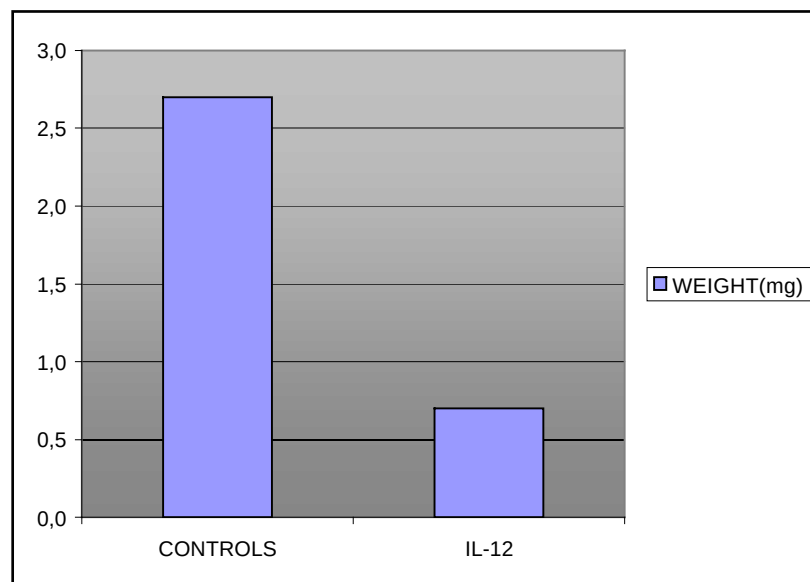


Fig.II: il peso totale delle lesioni e l'area totale risultano significativamente ridotte negli animali trattati con IL-12 vs controlli ($p < 0.005$ e $p < 0.001$ rispettivamente).

Al fine di valutare l'efficacia di una somministrazione intracistica di IL-12 in pazienti affette da endometrioma, Acién *et al.* ha effettuato due studi randomizzati che hanno evidenziato risultati poco confortanti sia in termini di risoluzione del dolore, che di riduzione delle lesioni endometriosiche [96-97].

Ingelmo *et al.* hanno disegnato uno studio per verificare l'ipotesi che l'immunomodulazione con ricombinanti umani di IFN- α -2b svolga un effetto benefico sulla crescita dei foci endometriali trapiantati nella cavità peritoneale dei ratti. Il risultato è stato che queste citochine, usate in brevi regimi di somministrazione, riducono

significativamente gli impianti endometriali con un effetto a lungo termine [98].

Anche Keenan *et al.*, usando un modello simile di endometriosi, hanno dimostrato che la Loxo-ribina, ma non il Levamisolo, ha determinato la regressione sia della componente stromale sia di quella epiteliale negli impianti endometriali [99].

Purtroppo, i dati disponibili sulla specie umana sono ancora pochi.

Ali *et al.* hanno eseguito un'iniezione laparoscopica intraperitoneale di IFN-a-2b per il trattamento di 25 donne affette da endometriosi pelvica allo stadio II-III.

Al *second-look* laparoscopico effettuato 3 mesi più tardi, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa di tutti i sintomi e segni, inclusi i livelli di CA-125.

Le pazienti allo stadio II sono regredite allo stadio I, così come quelle allo stadio III e IV allo stadio II e III, rispettivamente. Si è raggiunta una guarigione completa della patologia in 2 dei 5 casi allo stadio II e in 2 dei 10 casi allo stadio III [100].

Acien *et al.*, attraverso uno studio randomizzato, hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo di IFN-a in donne, affette da endometriosi, sottoposte ad intervento laparotomico conservativo.

Alle pazienti è stato somministrato IFN-a o soluzione salina, a livello intraperitoneale.

La percentuale di recidiva è stata molto elevata in entrambi i gruppi, rispettivamente del 42% nel gruppo dei casi e del 15% nel gruppo controllo [101].

I risultati contrastanti che si sono ottenuti suggeriscono la necessità di comprendere più a fondo la complessità dei meccanismi immunologici coinvolti nella patologia endometriosica.

Agenti in grado di ridurre la risposta infiammatoria

La prima molecola antinfiammatoria in grado di ridurre la produzione e l'azione delle citochine, e quindi teoricamente in grado di determinare la regressione del tessuto ectopico endometriale senza indurre uno stato di ipoeostrogenismo, è stata la **Pentossifillina**.

Diversi autori ne hanno sostenuto l'utilizzo, dimostrando una riduzione delle lesioni endometriosiche, sia in modelli animali che umani [102-104].

Vista l'importanza che i processi infiammatori hanno nel mantenere e favorire lo sviluppo

dell'endometriosi, è stato proposto di utilizzare composti più specifici in grado di bloccare tale processo: preparati anti-TNF ed inibitori della COX [105].

Il **Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-a** è una citochina di fase acuta coinvolta in numerosissimi processi come la morte apoptotica delle cellule, la proliferazione, il differenziamento, la cancerogenesi e la replicazione virale.

Il TNF è prodotto in massima parte dai macrofagi, ma anche da una serie di altri tipi cellulari inclusi cellule linfoidi, mastociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule nervose.

La sua concentrazione risulta aumentata nel liquido peritoneale di donne affette da endometriosi.

L'attenzione è stata portata sul TNF-a in quanto questa sostanza può stimolare l'adesione delle cellule endometriali, la proliferazione del tessuto endometriale ectopico ed eutopico in donne con endometriosi, l'espressione delle metalloproteasi che favoriscono l'invasione, l'angiogenesi mediante la regolazione dell'espressione di IL-8 e svolgere un'azione citotossica sui gameti (con possibile ruolo nella fertilità) [106-107].

La terapia specifica risulta intesa ad inibire TNF-a andando ad agire sulla porzione extracellulare del suo recettore.

Attualmente questa terapia è utilizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide mentre, per quanto concerne l'applicazione della cura dell'endometriosi, sono riportati interessanti risultati ottenuti in ambito animale.

D'Antonio *et al.* hanno trattato un modello animale di ratti, nei quali era stata provocata l'endometriosi, utilizzando *TNF-binding protein 1* (10 mg pro Kg per 7 giorni), ottenendo una riduzione delle localizzazioni endometriosiche del 33% e del 64% rispettivamente dopo 2 e 9 giorni dalla fine del trattamento [108].

Barrier *et al.* hanno riportato dati relativi a 12 babbuini nei quali era presente endometriosi insorta spontaneamente e trattati in parte con placebo, in parte con *Etanercept* sottocute. Nei babbuini trattati con *Etanercept* vi era una netta riduzione delle lesioni dopo 8 settimane dalla fine del trattamento [109].

D'Hogghe *et al.* hanno trattato 14 babbuini, nei quali l'endometriosi era stata indotta sperimentalmente, dividendoli in 3 gruppi:

- gruppo 1 trattato con placebo;
- gruppo 2 trattato con un antagonista del GnRH;

- gruppo 3 trattato con *TNF-binding protein*.

E' stata eseguita una laparoscopia di controllo dopo 25 giorni e si è potuto vedere, nei babbuini trattati con l'antagonista del GnRH e con la proteina ricombinante, una netta riduzione delle lesioni endometriosiche rispetto ai babbuini trattati con placebo [110].

L'efficacia del trattamento nel ridurre le lesioni endometriosiche in babbuini, è stata supportata anche da Falconer *et al.* [111].

Non vi sono, però, studi clinici che riportino l'efficacia di agenti anti-TNF nell'endometriosi umana, ma i risultati ottenuti in ambito animale ipotizzano un loro utilizzo anche in tale campo.

Non vanno però trascurati gli effetti collaterali provocati da una terapia a lungo termine effettuata con tali farmaci, i quali risultano noti data l'applicazione in altri ambiti clinici (aumento di infezioni, linfomi) [112-113].

Evidenze cliniche supportano anche l'uso degli **inibitori della Ciclossigenasi** nel trattamento del dolore pelvico e della dismenorrea associati all'endometriosi, sebbene non sia stato dimostrato o documentato alcun beneficio da parte di questi farmaci in termini di tasso di gravidanze o riduzione della patologia.

La Ciclossigenasi è l'enzima chiave coinvolto nella formazione di prostaglandine a partire dall'acido arachidonico.

Gli inibitori di questo enzima appartengono al gruppo dei farmaci anti-infiammatori non steroidei che, grazie alle loro proprietà analgesiche, la loro accessibilità e gli scarsi effetti collaterali, vengono utilizzati per il trattamento del dolore pelvico cronico e della dismenorrea.

Il blocco esercitato a livello enzimatico, e la conseguente inibizione del rilascio di prostaglandine, riduce il dolore associato all'endometriosi.

Studi effettuati su animali sostengono l'efficace utilizzo di questi farmaci [114-118].

Gli studi effettuati in ambito umano sono ancora insufficienti per trarre conclusioni circa l'utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica.

Cobellis *et al.* sostengono un ruolo positivo degli inibitori della COX2 nel ridurre il dolore pelvico in 28 donne sottoposte ad intervento chirurgico per endometriosi, ma il campione limitato non permette di trarre conclusioni certe [119].

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR)- agonisti

I PPAR rappresentano un gruppo di recettori proteici nucleari che fungono da fattori di trascrizione, regolando espressione di determinati geni coinvolti in differenti funzioni quali la differenziazione cellulare, lo sviluppo ed il metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine [120].

Nell'ambito dell'endometriosi i farmaci agonisti giocano un ruolo importante in quanto svolgono una funzione anti-infiammatoria, inducono apoptosi, esercitano effetti antiangiogenici ed inibiscono la crescita cellulare [121-122].

Studi condotti in ambito animale, su ratti e babbuini, hanno messo in luce il ruolo di questi composti nel ridurre le lesioni endometriosiche [123-124].

Sebbene i dati ottenuti siano promettenti, le informazioni circa una possibile applicazione in campo umano sono ancora insufficienti.

TERAPIE ANTIANGIOGENICHE

La presenza, in pazienti affette da endometriosi, di un'elevata concentrazione di fattori angiogenici nel fluido peritoneale e negli impianti endometriosici stessi, ha supportato l'ipotesi che l'angiogenesi giochi un ruolo importante nello sviluppo della malattia.

Sembra infatti che la neovascolarizzazione sia una componente importante del processo che conduce all'invasione di cellule endometriali in sede ectopica [125].

Un rilievo particolare assume il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), una glicoproteina in grado di stimolare la proliferazione delle cellule endoteliali *in vitro* e l'angiogenesi *in vivo*.

Esso viene prodotto da vari tipi cellulari, compresi i macrofagi, e nell'uomo la sua produzione è regolata dagli estrogeni.

Nell'endometriosi il VEGF provoca la crescita degli impianti secondo lo schema riportato nella fig.III.

Donnez, nel 1998, dimostrò un livello più elevato di VEGF negli impianti endometriosici rossi e nell'endometrio eutopico di pazienti con endometriosi rispetto all'endometrio di pazienti sane e che questo livello era correlato in modo direttamente proporzionale alla gravità dell'endometriosi [126].

Healy, nel 1998, riscontrò, invece, un aumento dell'espressione del gene di codifica del VEGF

nell'endometrio di pazienti endometriosiche [127].

Sembra, inoltre, che le stesse lesioni endometriosiche siano in grado di produrre fattori stimolanti l'angiogenesi, in particolare VEGF [128-130].

Da quanto detto deriva l'ipotesi di un possibile utilizzo di farmaci anti-angiogenici nel trattamento della patologia endometriosica.

Si sono ottenuti risultati confortanti in ambito animale ma occorre attendere dati relativi al campo umano per trarre conclusioni certe [131-132].

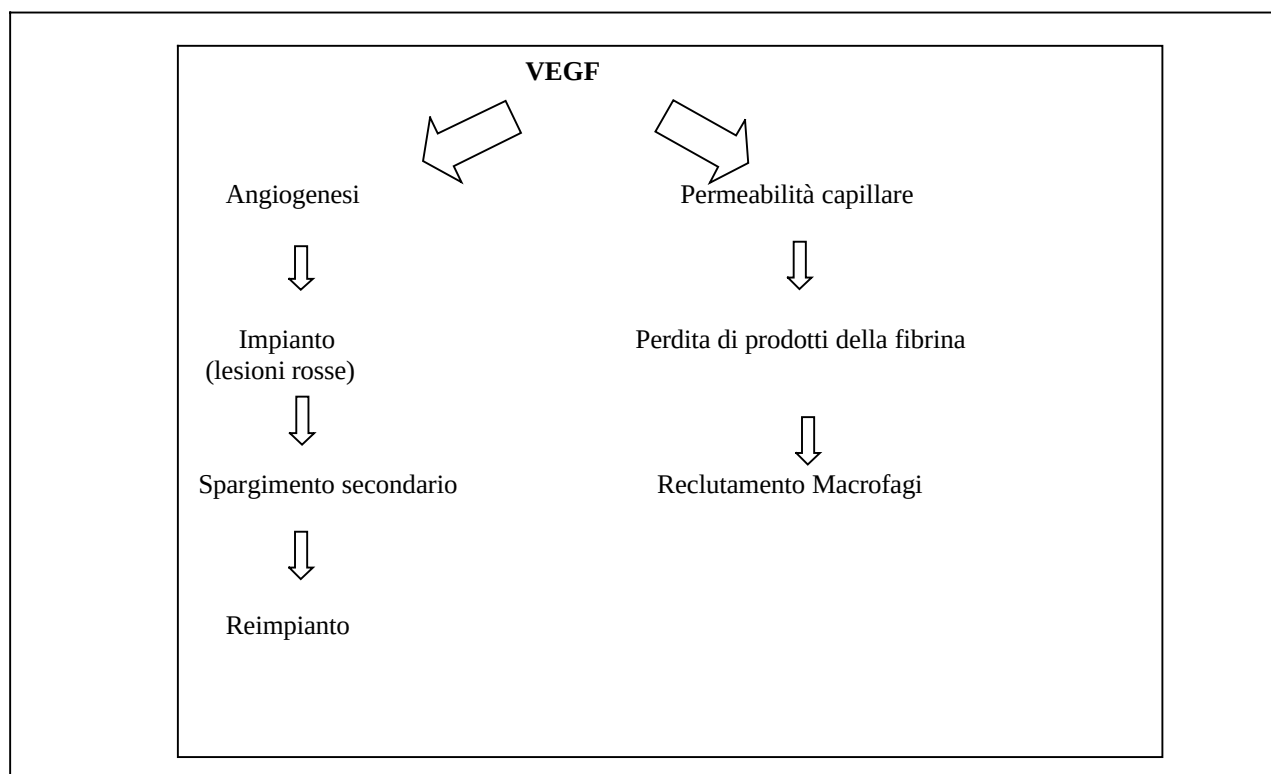


Fig.III: VEGF e endometriosi.

TERAPIA GENICA

L'evidenza che trattamenti medici a lungo termine comportino importanti effetti da ipoestrogenismo, l'inefficacia degli stessi nella cura dell'endometriosi associata ad infertilità e l'ampia percentuale di recidiva alla sospensione della terapia, hanno portato l'attenzione su

nuove modalità di trattamento che, piuttosto che inibire la produzione ovarica di estrogeni, agissero a livello molecolare [133].

La terapia genica sta trovando importante sviluppo sia nel campo della patologia maligna, sia in quella benigna [134].

Il procedimento si basa sull'introduzione di materiale genetico nella cellula con conseguente stimolazione e produzione di fattori proteici specifici.

Dabrosin *et al.*, hanno ottenuto una riduzione di lesioni endometriosiche attraverso l'introduzione, nel cavo peritoneale di ratti, del gene dell'angiostatina veicolato da un adenovirus.

Di conseguenza si è verificata una inibizione dell'angiogenesi correlata alla patologia endometriosica [135].

Recentemente Othman *et al.* hanno utilizzato un adenovirus per trasferire *in vitro* il gene del recettore estrogenico in cellule endometriosiche umane.

Questo ha portato ad un arresto della proliferazione cellulare, all'inibizione della produzione di citochine ed all'induzione di apoptosi in queste cellule, come risultato di una deprivazione estrogenica [136].

L'utilizzo di adenovirus ricombinanti come vettori si basa sulla accessibilità ed il possibile utilizzo del metodo in laboratorio, sulla bassa patogenicità umana e sul ridotto potenziale di mutazioni.

Ciononostante, il trofismo promiscuo rappresenta una limitazione in quanto il trasferimento di materiale genetico avviene sia in cellule in divisione che non [137].

Inoltre vi può essere un effetto tossico a livello di altri organi oltre a quello bersaglio [138].

Da qui ne deriva la necessità di ottenere vettori genici maggiormente tessuto-specifici, efficaci e sicuri.

TERAPIA FOTODINAMICA

La continua ricerca di nuove modalità di diagnosi e trattamento nel campo della patologia endometriosica ha messo in luce nuove prospettive d'intervento.

Wolun-Cholewa M. *et al.* hanno utilizzato la terapia fotodinamica utilizzando acido-5-aminolevulinico (ALA), il quale induce accumulo di protoporfirina IX.

Sono state isolate cellule epiteliali primarie da foci endometriosici, preincubate a varie concentrazioni di ALA ed esposte ad energia luminosa per 8 minuti.

L'illuminazione con laser ha indotto apoptosi cellulare 24 ore dopo l'esposizione.

Sebbene sia difficile immaginare una possibile applicazione in campo umano, la fototerapia offre interessanti spunti terapeutici anche nell'ambito della patologia endometriosica [139].

TRATTAMENTO CON MELATONINA

Güney M. *et al.* hanno effettuato uno studio interessante, su modello animale, nel quale hanno valutato l'effetto antiossidante, immunomodulatore ed anti-infiammatorio della melatonina in impianti endometriosici.

E' stata indotta l'endometriosi in 25 ratti tramite trapianto, nella superficie interna della parete addominale, di un frammento autologo di tessuto endometriale quattro settimane dopo ad 11 ratti è stato somministrato il trattamento a base di melatonina e la successiva valutazione morfologica laparotomica, la valutazione immunoistochimica ed istologica dell'espressione di COX2 e l'analisi dell'attività ossidativa tramite enzimi specifici (SOD, CAT), hanno evidenziato una efficace regressione ed atrofia delle lesioni endometriosiche [140].

Bibliografia

1. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:787–800.
2. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:11–22.
3. Sensky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17:573–6.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235–58.
5. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2007 Feb 3;334(7587):249-53.
6. Sutton C, Pooley A, Ewen S. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070.
7. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Bréart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2002 May;17(5):1334-42.
8. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Aug;16(4):299-303.
9. Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):329-48.
10. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Feb;9(2):243-55.
11. Marcoux S, Maheux R, Be´rube´ S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337: 217–22.
12. Sutton C, Ewen S, Whitelaw N. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696–700.
13. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G et al. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 387–396.
14. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393.
15. Vercellini P, De Giorgi O, Pesole A, et al. *Prevention of recurrences by postoperative medical treatment*. Parthenon, Quebec City, 1998.
16. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, et al. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopy surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999;14:1335.
17. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. (2001). Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399.
18. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Dagupati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Apr;22(2):275-306. Epub 2007 Nov 26.
19. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Dagupati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Apr;22(2):275-306. Epub 2007 Nov 26.
20. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001 Mar;10(2):137-62.
21. Sulak P, Thomas J, Ortiz M et al. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1142–1149.
22. Coffee AL, Sulak PJ & Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007; 75: 444–449.

23. Vercellini P, De Giorgi O, Pesole A, Zaina B, Pisacreta A, Crosignani PG. Prevention of recurrences by postoperative medical treatment. In: Lemay A, Maheux R, eds. Understanding and managing endometriosis. Advances in research and practice. Quebec City: Parthenon Publishing, 1998:261–8.
24. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a lowdose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75–79.
25. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L et al. Estroprogestin vs. gonadotropin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 11–14.
26. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001019
27. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393.
28. Muneyyirci-Delale O & Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 24–27.
29. Moore C, Kohler G & Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs Today* 1999; 35(Suppl C): 41–52.
30. Riis BJ, Lehmann HJ & Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1101–1106.
31. Moran C, Alcivia JC, Garcia-Hernandez E et al. Treatment of endometriosis with cyproterone acetate. Preliminary report. *Arch Med Res* 1996; 27: 535–538.
32. Clark MK, Sowers MR, Nichols S et al. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004; 82: 1580–1586.
33. Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S et al. Effect of long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception* 2006; 74: 297–302.
34. Crosignani PG, Luciano A, Ray A et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006; 21: 248–256.
35. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85: 314–325.
36. Vercellini P., Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani P. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Human Reproduction Update*, Vol.9, No.4 pp. 387±396, 2003.
37. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52–61.
38. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Feb;9(2):243-55
39. Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scholer HF: Clinical studies with an antigonadotropin - Danazol. *Fertil Steril* (1971) 22(2):102-112.
40. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A: Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* (1987) 1(1):13-23.
41. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Baglioni A, Vercellini P. Cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* (1989) 73(6):1000- 1004.
42. Adamson GD, Kwei L, Edgren RA: Pain of endometriosis: Effects of nafarelin and danazol therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* (1994) 39(4):215-217.

43. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J: Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* (1988) 318(8):485-489.
44. Jelley RY, Magill PJ: The effect of LHRH agonist therapy in the treatment of endometriosis (English experience). *Prog Clin Biol Res* (1986) 225:227-238.
45. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS: Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: Changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertil Steril* (1995) 63(6):1177-1183.
46. Fraser IS, Shearman RP, Jansen RP et al. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 158-163.
47. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 523-526.
48. Selak V, Farquhar C, Prentice A et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4. CD000068.
49. Fedele L, Bianchi S, Viezzoli T et al. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 781-785.
50. Bergqvist A: A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol* (2000) 14(6):425-432.
51. Batzer FR. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 539-545.
52. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 475-485.
53. Bedaiwy M & Casper R. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006; 86: 220-222.
54. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol.* 1998 Jan;91(1):16-24.
55. Mihalyi A, Simsa P, Mutinda KC, Meuleman C, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Emerging drugs in endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006 Sep;11(3):503-24.
56. Huirne JA & Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793-1803.
57. Küpker 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(1):12-16.
58. Seli E, Berkkanoglu M & Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 41-61.
59. Buzdar A. Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:219-25.
60. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961-9.
61. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, et al. Aromatase expression in endometriosis: biology and clinical perspectives. *Parthenon, Quebec City, 1998.*
62. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961.
63. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril.* 2006 May;85(5):1307-18.
64. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6:413.
65. Vignali M, Infantino M, Matrone R et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 665-678.
66. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709-13.

67. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81:290-6.
68. Soysal S, Soysal ME, Ozer S et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 160–167.
69. Santen R, Harvey H. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:75–92.
70. Buzdar A. Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:219–25.
71. Santen R, Harvey H. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:75–92.
72. Igarashi M. A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1990 Mar;16(1):1-12.
73. 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 Jul;82(1):239-40
74. Salmi A, Pakarinen P, Peltola AM et al. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 1110–1115.
75. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb;9(2):243-55
76. Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004 May;9(1):167-77
77. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr;22(2):275-306. Epub 2007 Nov 26.
78. Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing. *Reprod Toxicol* 1998;12:217– 21.
79. Viganò P, Mangioni S, Odorizzi MP, Chiodini A, Rocca S, Chiodo I: Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in endometriosis. *Curr Opin Invest Drugs* (2003) 4(10):1209-1212.
80. Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing. *Reproductive Toxicology* 1998;12:217.
81. Swisher DK, Tague RM, Seyler DE. Effect of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on explanted uterine growth in rats. *Drug Development Research* 1995;36:43.
82. Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril.* 2007 Oct;88(4 Suppl):1129-34.
83. Fanning P, Kuehl T, Lee R, Pearson S, Wincek T, Pliego J, et al. Video mapping to assess efficacy of an antiestrogen (raloxifene) on spontaneous endometriosis in the rhesus monkey, *Macaca mulatta*. In: Kuehl TJ, ed. Bunkley Day Proceedings. Temple (TX): Texas A&M University Health Science Center, 1996:51–61.
84. Spitz IM. Progesterone receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006 Oct;7(10):882-90.
85. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–438.
86. Olive DL, Lindheim SR & Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 319–328.
87. Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P et al. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 817–826.

88. De Manno D, Elger W, Garg R, et al. ASOPRISNIL (J867) : a selective progesterone receptor modulator for gynaecological therapy. *Steroids* 2003; 68:1019-32.
89. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Jen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU486). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1151-6.
90. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:365.
91. Lebovic DI, Mueller M, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1.
92. Ho HN, Wu MY & Yang YS. Peritoneal cell immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 400–412.
93. Sharpe-Timms KL. Basic research in endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1997; 24: 269–290.
94. Kupker W, Schultze-Mosgau A & Diedrich K. Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 719–723.
95. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001;76:223.
96. Somigliana E, Viganò P, Rossi G, et al. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:2944.
97. Acién P, Quereda FJ, Gómez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(2):96-104.
98. Acién P, Pérez-Albert G, Quereda FJ, Sánchez-Ferrer M, García-Almela A, Velasco I. Treatment of endometriosis with transvaginal ultrasound-guided drainage under GnRH analogues and recombinant interleukin-2 left in the cysts. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60(4):224-31.
99. Ingelmo JMR, Quereda F, Acién P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-a-2b in a murin model. *Fertil Steril* 1999;71:907.
100. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine e levamisole. *Fertil Steril* 1999;72.
101. Ali AFM, Fateen B, Ezzet A, et al. Laparoscopic intraperitoneal injection of human interferon-a-2b in the treatment of pelvic endometriosis: a new modality. *Obstet Gynecol* 2000;95(suppl):478.
102. Acién P, Quereda F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and post-operative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):705-11.
103. Steinleitner A, Lambert H, Roy S. Immunomodulation with pentoxifylline abrogates macrophage-mediated infertility in an in vivo model: a paradigm for a novel approach to the treatment of endometriosis-associated subfertility. *Fertil Steril* 1991;55:26.
104. Nothnick WB, Curry TE, Vernon MW. Immunomodulation of rat endometriotic implant growth and protein production. *AJRI* 1994;31:151.
105. Balash J, Creus M, Fàbregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot study randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997;12:2046.
106. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223–231.
107. Mihalyi A, Simsa P, Mutinda KC, Meuleman C, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Emerging drugs in endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006 Sep;11(3):503-24.
108. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, Mwenda JM, Tomassetti C, Meuleman C, D'Hooghe TM. Non-steroidal targets in the diagnosis and treatment of endometriosis. *Curr Med Chem.* 2008;15(9):1006-17.

109. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, et al. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (rhTBP-1) to inhibit the developmen of experimentally-induced endometriosis in rats. *J Reprod Immunol* 2000; 48:81-98.
110. Barrier BF, Bates GW, Leland MM et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004; 81(Suppl 1): 775–779.
111. D'Hooghe TM, Debrock S, Kyama CM, et al. Baboon model for fundamental and preclinical research in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 43-6.
112. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, Wagner C, Song XY, Mihalyi A, Simsa P, Kyama C, Cornillie FJ, Bergqvist A, Fried G, D'Hooghe TM. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1856-62.
113. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 May 17;295(19):2275-85.
114. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, Lindblad S, Klareskog L. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):707-12.
115. Dogan E, Saygili U, Posaci C, Tuna B, Caliskan S, Altunyurt S, Saatli B. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82 Suppl 3:1115-20.
116. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dallel R, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1609-15.
117. Efsthathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, D'Amato RJ, Rupnick MA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):171-81.
118. Ozawa Y, Murakami T, Tamura M, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antian-giogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertil Steril.* 2006 Oct;86 Suppl 4:1146-51.
119. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Vollmar B, Menger MD. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertil Steril.* 2007 Jan;87(1):163-71.
120. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Giofrè 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 Sep 10;116(1):100-2.
121. Cunard R, Ricote M, DiCampi D, Archer DC, Kahn DA, Glass CK, Kelly CJ. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferators activated receptors. *J Immunol.* 2002 Mar 15;168(6):2795-802.
122. Hornung D, Waite LL, Ricke EA, Bentzien F, Wallwiener D, Taylor RN. Nuclear peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3108-14.
123. Pritts EA, Zhao D, Sohn SH, Chao VA, Waite LL, Taylor RN. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand inhibition of RANTES production by human endometriotic stromal cells is mediated through an upstream promoter element. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):415-20.
124. Lebovic DI, Kir M, Casey CL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82 Suppl 3:1008-13.

125. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Mueller MD, Santi A, Fisseha S, D'Hooghe T. PPAR-gamma receptor ligand induces regression of endometrial explants in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril.* 2007 Oct;88(4 Suppl):1108-19.
126. Healy DL, Rogers PA, Hii L et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 736–740
127. Donnez J, Smoes P, Gillerot S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686–1690.
128. Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep-Oct;4(5):736-40.
129. Donnez J, Smoes P, Gillerot S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686–1690.
130. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996; 11: 220–223.
131. Tan XJ, Lang JH, Liu DY et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 148–153.
132. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Vajkoczy P, Menger MD. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod.* 2006 Jan;21(1):262-8.
133. Becker CM, Rohwer N, Funakoshi T, Cramer T, Bernhardt W, Birsner A, Folkman J, D'Amato RJ. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1{alpha} and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2008 Feb;172(2):534-44.
134. Essam-Eldin R. Othman, MD; Zeng B. Zhu, MD; David T. Curiel, MD, PhD; Nilufar Khatoon, MSc; Hosam T. Salem, MD, PhD; Essam Al-Din M. Khalifa, MD; Ayman Al-Hendy, MD, PhD. Toward gene therapy of endometriosis: transductional and transcriptional targeting of adenoviral vectors to endometriosis cells. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:117.e1-117.e6.
135. Al-Hendy A, Lee EJ, Wang HQ, Copland JA. Gene therapy of uterine leiomyomas: Adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 1621-31.
136. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gauldie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol* 2002;161:909-18.
137. Othman E, Salama SA, Ismail N, Al-Hendy A. Gene therapy of endometriosis: adenovirus mediated expression of dominant negative estrogen receptor induces apoptosis in human endometriotic cells. *Fertil Steril* 2007;88: 462-71.
138. Essam-Eldin R. Othman, MD; Zeng B. Zhu, MD; David T. Curiel, MD, PhD; Nilufar Khatoon, MSc; Hosam T. Salem, MD, PhD; Essam Al-Din M. Khalifa, MD; Ayman Al-Hendy, MD, PhD. Toward gene therapy of endometriosis: transductional and transcriptional targeting of adenoviral vectors to endometriosis cells. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:117.e1-117.e6.
139. Rein DT, Breidenbach M, Curiel DT. Current developments in adenovirus-based cancer gene therapy. *Future Oncol* 2006;2:137-43.
140. Wolun-Cholewa M, Butowska W, Fischer N, Warchl W, Nowak-Markwitz E. Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy of Human Endometriotic Primary Epithelial Cells. *Photomed Laser Surg.* 2008 Sep 11.
141. Güney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):934-42. Epub 2007 Jun 19.

PCOS e Diabete Mellito Tipo II

E. Chierchia, S. Santagni, E. Rattighieri, C. Lanzoni, F. Ricchieri, A.D. Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

La sindrome dell'ovaio Policistico:

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una delle cause più comuni di irregolarità mestruale, disfunzione ovarica e infertilità [1, 2, 3]. I primi a descrivere questa sindrome furono Stein e Leventhal nel 1934 [4] e misero in relazione il tipico aspetto morfologico dell'ovaio (grosse dimensioni, traslucide e di aspetto marmoreggiante) con la storia clinica delle pazienti caratterizzata da irsutismo, amenorrea ed obesità.

La sindrome si presenta con i caratteri dell'iperandrogenismo, dell'anovulazione cronica, del tipico aspetto ecografico delle ovaie policistiche. A questo si aggiungono i problemi dermatologici quali acne, seborrea e irsutismo sebbene questi ultimi siano presenti con un'incidenza estremamente variabile [1, 2].

Data la difficoltà nel trovare criteri condivisi per la diagnosi e la definizione della sindrome (difficoltà derivata dalla eterogeneità dei sintomi, dalla variabilità di questi nelle fasce d'età e dalla sovrapposizione di criteri di laboratorio e strumentali con altre situazioni fisiologiche) nel 2003 la "Rotterdam PCOS workshop" ha stabilito i criteri che oggi vengono utilizzati per la diagnosi e la definizione [2]; sulla base di quanto stabilito, sempre previa esclusione di tutte le altre patologie che possono dare stessa sintomatologia clinica, si diagnostica la sindrome in presenza di:

- Oligomenorrea e/o anovulazione,
- Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo,
- Ecostruttura policistica dell'ovaio.

Sintomi: un fattore di rischio per il diabete

Tra tutti i possibili sintomi della sindrome si evidenzia che un 25–50% delle pazienti presenta un sovrappeso e/o una vera e propria obesità; è però altrettanto importante ricordare

che il restante 50% delle pazienti è magro o normopeso. Questa situazione conferma il fatto che l'eccesso ponderale in queste pazienti non rappresenta un prerequisito per la sindrome quanto piuttosto un fattore aggravante a causa delle caratteristiche ormonali e metaboliche che concorre a determinare.

È importante sottolineare che per quanto riguarda l'aspetto ormonale il tessuto adiposo concorre ad aggravare il quadro della PCOS in quanto è una fonte extra-ghiandolare di androgeni che vengono prodotti senza il controllo del sistema endocrino. Normalmente in questo tessuto avviene l'aromatizzazione periferica degli androgeni ad estrogeni con formazione di estrone. Ogni forma di sovrappeso o di obesità fa eccedere questa aromatizzazione contribuendo al mantenimento del quadro di iperestrogenismo relativo della sindrome: favorisce la diminuzione dei livelli di SHBG con il conseguente aumento della quota libera di estrogeni ed androgeni nel plasma.

Un altro aspetto da considerare è che dall'analisi della distribuzione del grasso corporeo nelle pazienti PCOS, in particolare nelle pazienti obese, è possibile notare come sia presente con maggiore frequenza una disposizione di tipo androide o centrale. Lo studio del WHR (waist/hip ratio), calcolato sul rapporto delle circonferenze vita/fianchi, evidenzia infatti più frequentemente valori $>0,80$ (valore considerato soglia per questo tipo di disposizione del grasso corporeo). Questo aspetto caratterizza un tessuto che dal punto di vista metabolico è più attivo, sensibile alle catecolamine e scarsamente all'insulina, questo comporta una iperinsulinemia di base che si relaziona con una ridotta tolleranza al glucosio, cioè una maggiore insulinoresistenza, e una possibile insorgenza, nel lungo periodo, di diabete mellito di tipo II. A conferma di questa evidenza è stato anche notato che pazienti con PCOS ma con una distribuzione di tipo ginoide del grasso

corporeo presentano con una frequenza minore alterazioni del metabolismo dell'insulina [5]. Tutte queste osservazioni hanno portato a descrivere una forte corrispondenza statistica tra la distribuzione del grasso e la presenza di alterazioni del metabolismo dell'insulina. In un 50% delle pazienti PCOS, in particolare in un 70-80% delle pazienti obese [6], si può osservare uno stato di iperinsulinemia che nella sindrome potrebbe essere determinata da almeno 3 fattori:

- Aumentata secrezione pancreatica,
- Aumentata resistenza periferica,
- Diminuita clearance epatica.

In queste pazienti la parte maggiore sembra essere rivestita dall'aumentata resistenza periferica. Le pazienti PCOS di frequente presentano, anche se con grado variabile, una insulinoresistenza come aveva osservato per la prima volta Burghen [7].

Conoscenza comune è che l'obesità è una delle principali cause di sviluppo di questa diminuzione della sensibilità all'azione dell'ormone; le cellule infarcite di grassi infatti aumentano la loro massa e determinano così una modificazione della densità dei recettori per l'ormone sulla superficie, questo determina una maggiore richiesta di ormone per ottenere l'attivazione degli stessi [8, 9]. La causa alla base dell'insulinoresistenza non è del tutto nota ma si ritiene che possa anche essere determinata da un difetto molecolare nel recettore [10].

L'insulinoresistenza risulta essere presente sia nelle pazienti magre che obese con PCOS, anche se è più spiccata nelle pazienti obese. Se è vero che l'insulinoresistenza è correlata al peso corporeo, potrebbe ipotizzarsi un differente ruolo di essa nelle pazienti obese e in quelle magre. Nelle obese la spiccata produzione insulinica sarebbe frutto della notevole insulinoresistenza; nelle magre sarebbe invece principalmente dovuta ad una aumentata secrezione pancreatica e ad una ridotta clearance epatica o ad un difetto recettoriale/post recettoriale di trasduzione del segnale insulinico [11].

Fisiopatologia: "Insulin School"

Rimangono ancora oggi sconosciute le cause che portano all'insorgenza della sindrome. Negli anni si sono succedute varie ipotesi volte a tentare di risolvere il dubbio che ancora avvolge il meccanismo che sta alla base della patologia. Tra tutte le ipotesi proposte assume rilevante importanza quella che vede nello stato di iperinsulinemia la possibile causa della sindrome (insulin school).

Numerose evidenze di una positiva correlazione tra i livelli di insulina e i livelli di androgeni nel sangue periferico delle pazienti PCOS si sono andate accumulando a partire dalla metà degli anni '80. Questo ha portato a ritenere possibile una correlazione fisiopatologica tra iperinsulinemia e iperandrogenismo.

Studi ormai datati deponevano a favore dell'ipotesi secondo cui era lo stato di iperandrogenismo a determinare il quadro di iperinsulinemia; tuttavia studi più recenti hanno evidenziato come l'insulina abbia anche un ruolo "steroidogenetico" capace di agire, in sinergia con LH ed FSH, a favorire la sintesi di androgeni e di estrogeni a livello delle cellule della teca e della granulosa [12, 13]. A favore della tesi proposta da queste osservazioni stanno anche gli studi che evidenziano come la soppressione dei livelli di androgeni non vada a modificare la secrezione di insulina, al contrario, la modificazione, effettuata attraverso azione farmacologica, della secrezione di insulina permette un cambiamento della concentrazione di androgeni nel plasma periferico [14, 15]. Questo ha permesso di ipotizzare che livelli cronicamente elevati di insulina possano determinare uno stato di iperstimolazione nelle cellule della teca tale da condurre, con il sinergismo dell'LH, all'instaurarsi dell'iperandrogenismo.

Altra azione dell'insulina viene svolta a livello centrale dove sembrerebbe essere responsabile dell'aumento di sensibilità delle cellule secernenti gonadotropine dell'ipofisi in risposta allo stimolo del GnRH [12, 16, 17]. A livello del metabolismo periferico inoltre l'insulina determina una riduzione nella clearance degli androgeni e nell'attività dell'enzima aromatasi, mentre aumenta l'attività della 5 α -reduttasi [18]. Sembrerebbe anche che l'insulina vada ad agire in senso stimolante sulla produzione di androgeni a livello della ghiandola surrenale [19, 20].

A ulteriore conferma si sono eseguiti studi che, attraverso la riduzione dei livelli di insulina mediante dieta o terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali, hanno permesso non solo il calo delle concentrazioni di androgeni nel sangue periferico ma anche il miglioramento dell'intero quadro clinico [14, 21].

La valutazione dello stato di iperinsulinemia non è sempre effettuabile attraverso la valutazione della semplice insulina di base. Più accurati risultano essere i test di stimolo in cui si valutano i valori di insulina, peptide c e glicemia in risposta allo stimolo glucidico somministrato (per via orale OGTT o per via endovenosa IVGTT). La risposta insulinica viene considerata indice di problema metabolico quando, già nei primi 2-3 tempi dell'analisi, evidenzia una risposta uguale o superiore ai 50 ng/ml.

Nelle pazienti PCOS, indipendentemente dal peso corporeo, il riscontro di una risposta aumentata già nei primi tempi (0-60 minuti dalla somministrazione dello stimolo glucidico) del test è frequente. Alcuni autori affermano che il riscontro di un rapporto glucosio/insulina inferiore a 3 sia già fortemente indicativo per un'insulinoresistenza [11, 21].

Il Diabete mellito di tipo II: una possibile patologia a lungo termine nelle PCOS?

Obesità, iperinsulinemia, insulinoresistenza insieme con dislipidemie e disfunzioni endoteliali protrombotiche sono componenti della cosiddetta "sindrome metabolica" e rivestono una particolare importanza per la salute a lungo termine delle pazienti affette da PCOS. Queste pazienti infatti, a causa della presenza di sintomi che rivestono ruolo di fattori di rischio come l'obesità, presentano un maggiore rischio di insorgenza di alcune patologie come diabete mellito tipo II, ipertensione, malattie cardiovascolari ma anche malattie endometriali e malattie oncologiche come il tumore della mammella e dell'ovaio.

Per quanto riguarda il diabete è stato osservato da parecchi gruppi di studio che il rischio di sviluppo della patologia nelle pazienti PCOS è aumentato da 3 a 7 volte rispetto alla popolazione generale [22, 23, 24]. I dati evidenziano che la presenza di intolleranza glucidica è maggiormente frequente rispetto alla popolazione generale di riferimento: 31-35% ha IGT ed un 7.5-10% ha già un diabete di tipo II [23,

24]. Sebbene obesità ed età aumentino il rischio si è evidenziato come tali problemi siano presenti anche nelle pazienti magre con PCOS (10% e 1.5%) [24].

Altro elemento da sottolineare è che la comparsa dell'intolleranza glucidica nelle pazienti PCOS rispetto alla popolazione generale di riferimento avviene in età più giovanile, anticipando la comparsa di circa 20 anni [23, 24].

Il rischio di uno sviluppo di diabete di tipo II in queste pazienti sembra quindi essere aumentato e questo dato riveste ancora maggiore importanza se si prende in considerazione un recente studio epidemiologico che sembra avere osservato una maggiore mortalità per complicanze del diabete nelle pazienti PCOS [25].

Attività fisica e calo ponderale: possibile strategia terapeutica?

Visto che le pazienti PCOS presentano un maggiore rischio di sviluppo di diabete tipo II, soprattutto determinato dalla presenza di sovrappeso/obesità e iperinsulinemia, deve essere da considerare il calo ponderale quale approccio terapeutico iniziale, soprattutto nelle pazienti con maggiore peso.

La perdita di peso infatti è risultata essere invariabilmente legata ad un miglioramento del quadro clinico: è stato evidenziato come questa variazione possa determinare un incremento della sensibilità all'insulina, favorendo così una diminuzione dei suoi livelli plasmatici [25]. È stato inoltre messo in evidenza come un modesto calo del 5-10% del peso corporeo permetta un ripristino della normale ciclicità mestruale in una alta percentuale delle pazienti con PCOS.

Studi recenti hanno valutato quali effetti inducesse il cambiamento di stile di vita legato alla presenza di una dieta ipocalorica e/o dell'esercizio fisico nella popolazione di pazienti PCOS sovrappeso e obese. Questi studi hanno considerato gli effetti della sola dieta o del solo esercizio fisico ma, soprattutto, la contemporanea presenza di entrambe le possibili metodiche terapeutiche.

Thomson RL. et al. [26] ha messo a confronto i dati rilevati dall'analisi di pazienti PCOS obese o sovrappeso trattate con: sola dieta; dieta ed esercizio fisico aerobico; dieta ed esercizio fisico di tipo aerobico e di resistenza. Lo studio ha messo in evidenza come la sola dieta abbia

la capacità di ridurre, oltre al peso corporeo, il rischio cardiovascolare, di migliorare lo stato ormonale ed anche la funzione riproduttiva; l'associazione di un'attività fisica regolare non porta un beneficio maggiore in questi parametri ma induce un miglioramento nella composizione corporea con una riduzione del 45% circa della massa grassa.

Questi risultati hanno inoltre messo in evidenza che il gruppo di pazienti in trattamento con attività fisica associata alla dieta ha presentato un miglioramento anche per quello che riguarda i livelli di insulina circolanti; questo effetto, come hanno messo in evidenza da precedenti studi [27, 28], è determinato dal fatto che l'esercizio di resistenza ha la capacità di determinare un miglioramento nella sensibilità all'insulina grazie all'aumento della massa muscolare e del numero di proteine trasportanti glucosio mentre l'esercizio aerobico migliora la disponibilità del glucosio con una maggiore presenza di capillari nel muscolo scheletrico, un miglior flusso sanguigno e un miglioramento nell'attività della esochinasi e della glicogeno sintetasi.

Questo conferma che in queste pazienti una terapia che comprenda anche la presenza di una regolare attività fisica non servirebbe solo a permettere una più facile perdita di peso ma determinerebbe anche una modificazione della composizione corporea, che caratteristicamente evidenzia una deposizione del grasso di tipo androide nelle pazienti PCOS sovrappeso o obese e che sappiamo essere alla base della maggiore presenza di insulinoresistenza, e dei valori di insulina circolanti.

È ormai evidente come esista un ruolo protettivo dell'attività fisica aerobica nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II [29]. Un'attività fisica di moderata intensità, come può essere il camminare a passo svelto per 30 minuti al giorno, riduce del 60% l'insorgenza della patologia e, inoltre, come questo beneficio venga ad essere mantenuto anche in seguito alla sospensione dell'intervento terapeutico poiché, la maggior parte dei soggetti, assume questo atteggiamento a nuovo stile di vita.

In genere si hanno riduzioni significative della glicemia, dell'emoglobina glicata, della pressione arteriosa e dei valori di colesterolo LDL in soggetti affetti da diabete di tipo II che iniziano ad intraprendere un'attività fisica giornaliera moderata che nello studio era rappresentata da una passeggiata di 4-5 km/die.

Partendo da questi dati e sulla base di quelle che sono le correlazioni tra PCOS e sviluppo di diabete mellito di tipo II si capisce come anche in queste pazienti potrebbe essere importante questo tipo di approccio terapeutico che avrebbe come obiettivo finale non solo quello di ridurre il rischio di insorgenza di diabete di tipo II ma anche di migliorare la ciclicità mestruale, l'ovulazione e i livelli plasmatici di insulina. In effetti le pazienti PCOS obese e/o sovrappeso spesso presentano stili di vita totalmente sedentari; in genere il medico, soprattutto nella fase iniziale, trova una certa difficoltà nel fare accettare alla paziente la scelta di uno stile di vita alternativo. In questi casi, così come suggerito anche da studi sull'attività fisica nei soggetti diabetici [30, 31, 32], è certamente efficace il parlare chiaramente con le pazienti riguardo ai rischi che il peso comporta e ai vantaggi terapeutici che invece questo nuovo atteggiamento di vita determinerebbe. Non sempre però la semplice spiegazione del medico riguardo i possibili miglioramenti permette di ottenere il cambiamento sperato ed è quindi importante, almeno nel primo periodo, programmare dei controlli che risultino ravvicinati nel tempo e che vadano a valutare parametri che permettano anche alla paziente di ottenere diretta osservazione dei miglioramenti.

A tal fine ogni medico (e quindi anche il ginecologo) può utilizzare un semplice metodo per la valutazione dello stato di forma fisica, che viene utilizzato per la valutazione dei pazienti obesi, e che permette anche al paziente di valutare i miglioramenti ottenuti con l'esercizio. Si potrebbe utilizzare il Rockport fitness walking test che serve per ottenere una stima della VO₂max [33]. La VO₂max è un indice che rappresenta la massima quantità di ossigeno che un atleta consuma nell'unità di tempo (min) per kg di peso corporeo ed identifica la potenza aerobica massima raggiunta. Questo indice è determinato dal patrimonio genetico ma può essere migliorato attraverso l'allenamento aerobico.

Nei soggetti obesi sedentari ha un valore tra i 10-25 ml/kg/min mentre in soggetti normopeso è di circa 40 e in atleti, quali i maratoneti, raggiunge valori anche di 90.

Il test prevede che il soggetto cammini il più velocemente possibile per 1,6 Km e che, alla fine del percorso, si misuri la Frequenza Cardiaca (FC) e annoti il tempo impiegato (in minuti e secondi come frazione di 60); sulla base

di questi valori il medico può stimare la VO₂max tenendo però presente che la stima ammette un errore di misurazione di ± 5 ml/kg/min.

Il calcolo si effettua utilizzando la formula qui di seguito riportata, sottraendo e aggiungendo costanti che a loro volta vengono moltiplicate per vari fattori:

$132,853 \text{ ml/kg/min} - 0,1692 \times \text{peso in kg} - 0,3877 \times \text{età in anni} + 6,3150 \times \text{Maschi} = 1$
 $\text{Femmine} = 0 - 3,2649 \times \text{tempo in min} - 0,1565 \times \text{FC}$

da questo calcolo otteniamo il VO₂max che può diventare il parametro di base per la valutazione del miglioramento raggiunto dai pazienti con l'esercizio fisico.

È anche utile evidenziare altri parametri che segnalino le modifiche avvenute per quanto riguarda peso e composizione corporea; sarà quindi importante tenere sempre monitorati peso e indice WHR (Waist Hip Ratio). Risulta altresì importante eseguire esami del sangue

per la valutazione dello stato metabolico della pazienti attraverso semplici valutazioni di insulina basale e glicemia magari fatta a digiuno e dopo 30-60 minuti dal pranzo.

L'importanza di tenere monitorati tutti questi parametri risulta di facile comprensione dal punto di vista clinico ma riveste anche importanza dal punto di vista psicologico per la pazienti in quanto, sebbene motivate nella loro scelta di cambiamento, possono incontrare delle serie difficoltà nell'attinenza alla terapia dietetica e all'esercizio fisico; il poter valutare in maniera diretta i cambiamenti, rendendo la paziente partecipe delle valutazioni, aiuta le pazienti a sopportare meglio le prime difficoltà. Inoltre in queste pazienti PCOS in sovrappeso, soprattutto se giovani, non deve essere sottovalutato l'aspetto estetico, analizzato da un punto di vista psicologico, che può rivestire un ruolo di ulteriore spinta motivazionale; evidenziare i miglioramenti fisici ottenuti può risultare di giovamento per una maggiore aderenza alla "terapia" da parte delle pazienti.

Bibliografia

1. Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.). PCOS. Boston :Blackwell Scientific, 1992. 84-377.
2. Fauser B. Revised consensus on diagnostic criteria and long-term risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASMR. 2003.
3. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab North Am 1998. 27:877-902.
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935: 29:181-191.
5. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985. 61:946-951.
6. Lanzone A, Fulghesu AM, Apa R, Andreani CL, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. Human Reprod 1990. 5:143-9.
7. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980. 50:113-116.
8. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. Adv Endocrinol Metab 1995. 6:193-232.
9. Mardsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subjects with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1994. 43:1536-1542.
10. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997. 18: 774-800.
11. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-Inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol 2008. 24(3): 139-44.
12. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev 1999. 20:535-582.
13. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1996. 81:302-309.
14. Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diaxoside reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1989. 68:1027-1032.

15. Fulghesu AM, Lanzone A, Andreani CL, Pierro E, Caruso A, Mancuso S. Effectiveness of somatostatine analogue (octreotide) in lowering LH and insulin-stimulated secretion in hyperinsulinemic patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995. 64:703-708.
16. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte Jr D, Doprza DM. Insulin in the brain. *Ann Rev Physiol* 1987. 49:335-347.
17. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanism and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991. 36:343-362.
18. Gilling-Smith C, Willis D, Beard R et Al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cell from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994. 79:1158.
19. L'Allemand D, Penhoat A, Lebrethon M-C, Ardevol R, Beehr V, Delkers W, Saez JM. Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotrophin receptor messenger ribonucleic acid levels cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81:3892.
20. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81:881.
21. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol* 2007. 23 (3): 146-152.
22. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83:2694-2698.
23. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et Al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and ad circulating hormone. *Fertil Steril* 1992. 57:505-513.
24. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999. 22:141-146.
25. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999. 84: 165-169.
26. Pierpoint T, McKeigue PM, Isacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998. 51:581-586.
27. Anderson P, Seljeflo I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Lovik A. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995. 44:611-616.

28. Tomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Brinkworth N, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008. 93:3373-3380.
29. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003. 26:2977-2982.
30. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, Wagner O, Georg P, Prager R, Kostenr K, Dunky A, Haber P. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005. 86:1527-1533.
31. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N et Al. Make your diabetic patient walk : long term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005. 28:1295-302.
32. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N et Al. Validation of counselling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003. 26:404-8.
33. Santeusano F, Di Loreto C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N et Al. Diabetes and exercise. *J Endocrinol Invest* 2003. 26: 937-40.

Isteroscopia e infertilità

Stefano Angioni, Beatrice Vacca, Stefania Sanna, Gian Benedetto Melis

Clinica Ginecologica e Ostetrica, Azienda Mista Ospedale Università,
Università degli Studi di Cagliari

Introduzione

L'Isteroscopia, ha subito in questi ultimi anni una notevole evoluzione che l'ha trasformata da semplice tecnica diagnostica a metodica terapeutica, sia con l'approccio tradi-

zionale in sala operatoria con il resettoscopio che con la tecnica ambulatoriale mediante strumenti di piccolo diametro come l'isteroscopia di Bettocchi ed il Versascope (Figure 1 -3).

FIGURA 1. Resettoscopio (Karl Storz, Tuttlingen, Germania)



FIGURA 2. Isteroscopia di Bettocchi (Karl Storz, Tuttlingen, Germania).



FIGURA 3. Versascope (Gynecare Inc., CA, USA)



Questo è reso possibile grazie all'impegno e alla professionalità acquisita dagli operatori e allo sviluppo sempre in evoluzione di nuovi strumenti e tecniche che permettono di effettuare procedure ambulatoriali (isteroscopia office), diagnostiche ma anche operative (see and treat) evitando di ricorrere ad un ricovero ospedaliero, sebbene in regime di day surgery, per procedure diagnostiche mini-invasive che invece viene richiesto nel caso in cui si opta per un approccio di tipo tradizionale con il rettoscopio.

Si è verificato conseguentemente un ulteriore ampliamento delle sue applicazioni, specie nel campo dell'infertilità-sterilità (1,2), dove l'isteroscopia non solo si è dimostrata l'indagine diagnostica più adeguata a fornire informazioni sul fattore uterino ma si è altresì rivelata particolarmente utile per l'esecuzione di alcune procedure chirurgiche mini-invasive ottenendo gli stessi risultati della chirurgia tradizionale con il vantaggio di poterle a volte effettuare in regime ambulatoriale.

Cause uterine di sterilità

Anomalie congenite dell'utero o patologie acquisite possono influenzare la recettività uterina determinando fallimenti dell'impianto

dell'embrione che si manifestano con aborti ripetuti e sterilità. Le principali patologie responsabili tra le anomalie congenite sono i setti uterini, tra quelle acquisite le sinechie, i miomi sottomucosi, ed i polipi endometriali.

Anomalie Congenite.

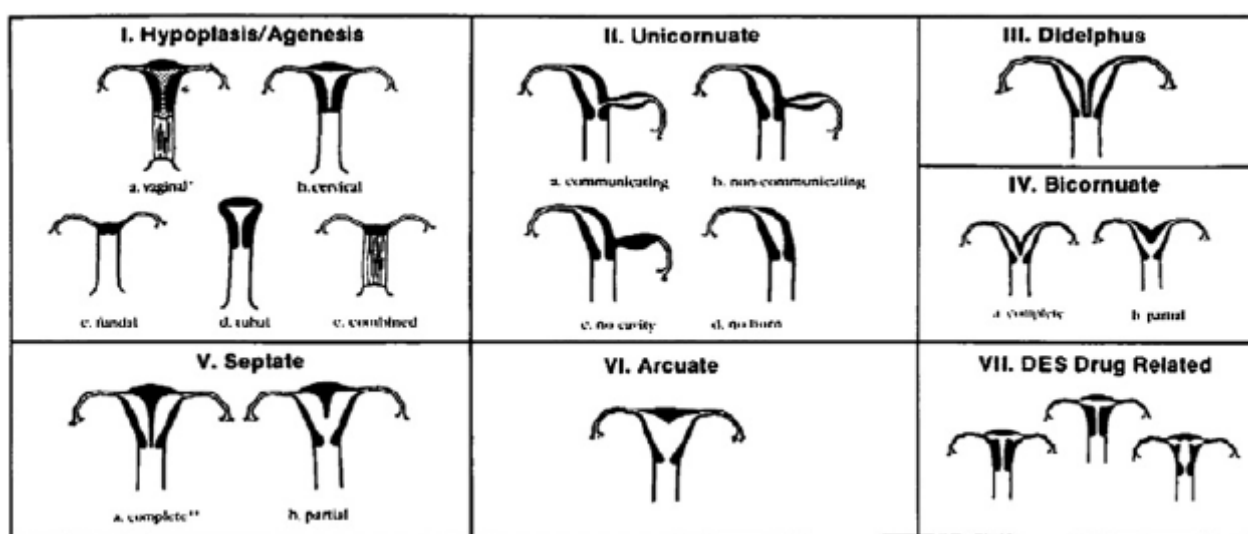
Circa il 7% delle donne è portatrice di una malformazione dell'apparato genitale. La maggior parte delle anomalie uterine congenite deriva da un difetto nello sviluppo o nella fusione dei dotti di Müller durante l'embriogenesi che determinano le varianti di utero didelfo, bicorni e setto. Le malformazioni dell'utero possono influire sulla fertilità della donna, essenzialmente ostacolando il decorso della gravidanza, anche se esistono casi di sterilità primaria legati alla presenza di malformazioni uterine. E' stato calcolato che nel 25% delle pazienti affette da questo tipo di patologia sono presenti problemi di tipo riproduttivo.

L'utero setto è la più comune delle alterazioni strutturali congenite dell'utero e dipende dal mancato o parziale riassorbimento delle pareti mediali dei due dotti di Müller fusi determinando un setto fibro-muscolare che può essere parziale o completo e che divide la

cavità uterina e a volte il canale cervicale in 2 parti (3). La classificazione di Buttram e Gibbons adottata dalla American Fertility Society (Figura 4) venne sviluppata da questa tradizionale interpretazione della embriologia dei dotti Mülleriani che, però, è stata recentemente

confutata da reports che hanno descritto anomalie che non rientrano in questo modello come donne con utero setto, duplice cervice e setto longitudinale vaginale o donne con doppia cervice e utero normale (4-6).

FIGURA 4. Classificazione delle anomalie Mülleriane (American Fertility Society)



Numerose sono le modalità diagnostiche che consentono la diagnosi di utero setto. L'isterosalpingografia (ISG) evidenzia due emicavità senza la visualizzazione del fondo uterino e non consente la diagnosi differenziale tra l'utero setto e l'utero bicornato. L'accuratezza diagnostica è tra il 20 ed il 60% (7). L'ecografia trans vaginale è più accurata con una sensibilità del 100% ed una specificità dell'80% nella diagnosi di utero setto (8). L'ecografia tridimensionale ha un'accuratezza diagnostica del 92% e l'isterosonografia del 100% (9, 10). La risonanza magnetica nucleare ha una accuratezza diagnostica che varia a seconda dei lavori dal 50 al 100% (11, 12). Attualmente il gold standard è ancora l'esame

isteroscopico in associazione alla laparoscopia.

Per quanto riguarda il trattamento l'isteroscopia ha rivoluzionato e notevolmente semplificato il trattamento dei setti uterini così come di altre patologie intrauterine. In passato esisteva soltanto la possibilità di una correzione del setto con tecnica laparotomica e benché l'outcome riproduttivo tra la tecnica trans addominale e quella trans cervicale siano simili, l'approccio laparotomico è associato ad una maggiore incidenza di complicanze, un ricovero e convalescenza più lunghi e ovviamente ai problemi ostetrici dell'isterotomia (13, 14). Pertanto oggi si può senz'altro affermare che l'intervento di elezione per il trattamento

dell'utero setto è la metroplastica isteroscopica (15-19).

Per la relativa assenza di vascolarizzazione del setto non viene indicata la preparazione prechirurgica con Danazolo o analoghi del GnRH. Entrambi gli osti tubarici devono essere identificati prima di iniziare la sezione e vanno sempre tenuti costantemente sotto controllo visivo durante tutta la procedura. La resezione del setto uterino può essere effettuata sia con l'approccio tradizionale con resetoscopio o con tecnica office mediante l'impiego di forbicine o elettrodo bipolare (Figure 5-6). Qualunque sia il sistema utilizzato per la sezione, la rimozione o la distruzione del setto, lo scopo finale è quello di ottenere una cavità uterina soddisfacente non danneggiando lo strato miometriale. La resezione del setto inizia dal suo margine inferiore e viene condotta in senso craniale fino a che si raggiunge il tessuto miometriale. La procedura viene considerata ultimata quando si ottiene una regolare cavità uterina e l'isteroscopia può muoversi, nella cavità uterina da un'ostio tubarico all'altro senza incontrare ostacoli.

L'orientamento comune è quello di non effettuare alcuna terapia medica nel postoperatorio riservandosi la possibilità di scegliere di effettuare un nuovo controllo isteroscopico della cavità a un mese dall'intervento.

FIGURA 5. Resezione setto uterino con elettrodo bipolare Twizzle (Gynecare) con tecnica office.



FIGURA 6. Resezione setto uterino con forbici 5fr in isteroscopia office



Sinechie Uterine

Le sinechie uterine si associano ad un tasso di sterilità del 22% e si riscontrano nei 2/3 delle donne infertili o sterili che abbiano già avuto curettage della cavità uterina precedenti. Clinicamente si accompagnano ad alterazioni del flusso mestruale come ipomenorrea e a

diminuzione della fertilità. Le sinechie possono essere singole o diffuse dando il quadro classico della sindrome di Asherman.

Con il termine di Sindrome di Asherman si intende una condizione di ridotta fertilità associata a disturbi della mestruazione fino ad amenorrea secondaria, dovute alla presenza di sinechie endouterine conseguenti a fenomeni traumatici, frequentemente di natura iatrogena (20). Questa condizione può essere anche responsabile di infertilità come l'aborto abituale e di complicanze gravidiche (parto prematuro) e rendersi responsabile di anomalie dell'inserzione placentare (placenta previa e placenta accreta). Riconosce principalmente cause ostetriche risultando conseguente all'attuazione di procedure di revisione della cavità uterina (RCU post-abortiva, RCU post-secondamento manuale, RCU per IVG), cause chirurgiche (miomectomie e metroplastiche), endometriali (condizioni legate ad ipoestrogenemia) ed infettive (endometriti infettive) (21-23).

Esistono diverse classificazioni che consentono di stabilire la sede, l'estensione e la tipologia di sinechia (velamentosa o densa).

La patogenesi delle sinechie uterine non è conosciuta ma sembra che un ruolo importante sia svolto non solo dal trauma endometriale ma da fattori costituzionali predisponenti.

La diagnosi si avvale dell'uso combinato dell'isterosalpingografia (ISG) e dell'isteroscopia. L'indagine isterosalpingografica metterà in evidenza immagini di difetto di riempimento lacunari di forma irregolare a

margini netti la cui interpretazione risulta comunque incerta o errata mentre l'indagine isteroscopica ci consente di porre diagnosi definitiva e di effettuare anche il trattamento immediato.

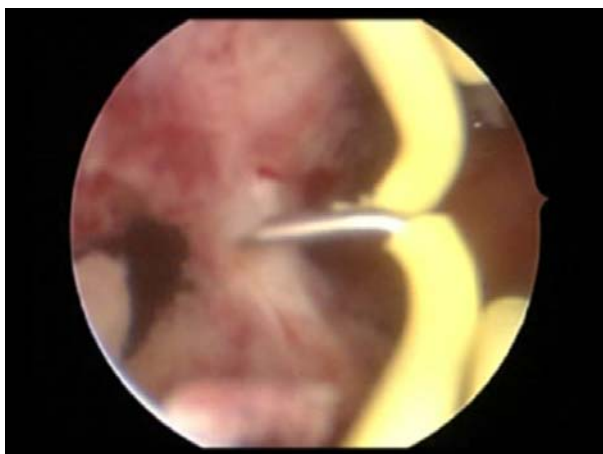
L'obiettivo del trattamento è quello di ripristinare una normale integrità anatomica della cavità uterina e di prevenire le recidive. Deve essere sempre eseguito in fase follicolare e non necessita di alcun trattamento farmacologico postoperatorio. Sarà necessario eseguire un successivo controllo isteroscopico dopo 30 giorni per verificare l'efficacia del trattamento.

La tecnica chirurgica isteroscopica applicabile a tutti i tipi di sinechie, prevede sia un approccio tradizionale con resettoscopio (Figura 7) che ambulatoriale con la tecnica office in particolare nei casi di aderenze velamentose che occludono parzialmente la cavità uterina. (21,23,24). L'utilizzo della tecnica office senza anestesia o sedazione è spesso possibile in quanto le aderenze non contengono fibre nervose e la risposta algica della paziente è un indicatore di penetrazione nel miometrio che previene eventuali perforazioni.

Benchè i successi delle differenti tecniche sia incerto sembra chiaro che il trattamento delle sinechie migliori la fertilità e riduca gli aborti. Il tasso medio di gravidanze con successo nelle serie pubblicate è del 33%. I tassi di aborto nel I e II trimestre in queste serie era dell'11 e del 14% rispettivamente (25). Valle nel 1988 ha evidenziato una correlazione tra l'estensione delle aderenze e i risultati in termini di gravidanze dopo trattamento. Il tasso

di gravidanze passava da 66% nelle donne con aderenze moderate a 32% nelle donne con aderenze severe (26).

Figura 7. Sezione di sinechia uterina con resettoscopia bipolare (Storz)



Miomi

La prevalenza dei miomi uterini è di circa il 20-25% (27). In base alla loro sede e al loro sviluppo distinguiamo classicamente miomi sottosierosi, intramurali e sottomucosi. I miomi intramurali e quelli sottomucosi possono causare sterilità, aborti spontanei o parti prematuri, ma il loro esatto ruolo nelle suddette patologie non è chiaro. Tra le ipotesi patogenetiche atte a spiegare l'insorgenza di sterilità o infertilità in presenza di fibromiomi uterini sono state considerate: anomalie della vascolarizzazione, della crescita e della maturazione dell'endometrio, un aumento della contrattilità uterina, un ostacolo meccanico all'espansione e alla crescita del sacco gestazionale e infine l'occlusione tubarica mono o bilaterale. I miomi uterini, generalmente caratterizzati da una

crescita lenta, comportano, soprattutto in caso di localizzazione sottomucosa, la comparsa di flussi mestruali anche a carattere menometrorragico che, se ripetuti e non trattati, comportano uno stato di anemizzazione per la paziente. L'isteroscopia è il gold standard delle procedure sia diagnostiche che terapeutiche nell'approccio ai miomi sottomucosi (28) (Figura 8). Il principale vantaggio del trattamento per via isteroscopica è dato dalla possibilità di ottenere risultati favorevoli in termini di sintomatologia funzionale e di fertilità, con un minimo trauma chirurgico. L'approccio terapeutico isteroscopico, è generalmente tradizionale con resettoscopia (29,30) fatta eccezione per miomi di piccole dimensioni e completamente sottomucosi che possono essere trattati anche con la tecnica office (31,32). Prima di intraprendere la rimozione di un mioma intracavitario è necessaria un'attenta indagine preoperatoria. Ogni mioma presenta delle caratteristiche individuali e l'approccio terapeutico dipenderà dalle dimensioni, dalla sede, dalla percentuale della componente interstiziale e dal grado di vascolarizzazione del mioma e dall'indicazione clinica all'intervento, menometrorragia o infertilità.

Una isteroscopia diagnostica preoperatoria ad integrazione di un'indagine ecografica è in grado di fornire queste informazioni. Non è conveniente resecare miomi di diametro superiore a 5-6 cm o quando la componente interstiziale supera la metà dell'intero mioma per l'elevato rischio di complicanze intraoperatorie (sindrome da intravasazione e perforazione del viscere uterino) (33). Miomi di dimen-

sioni inferiori a 2 cm di diametro, anche se prevalentemente interstiziali, non richiedono alcuna preparazione all'intervento. Miomi di diametro compreso tra 2 e 4 cm con almeno il 50% della superficie che protrude in cavità possono beneficiare di un breve trattamento medico preoperatorio con danazolo o analoghi del GnRH o progestinici per indurre un'atrofia endometriale che ne faciliti la visione e faciliti le manovre di resezione. Il trattamento con analoghi del GnRH è inoltre in grado di ridurre le dimensioni del mioma consentendo l'approccio isteroscopico anche per miomi che inizialmente presentano un diametro superiore ai 4 cm (34). La tecnica prevede la progressiva resezione del mioma riducendolo in sottili sezioni mediante il resettoscopio. Nei casi di successiva gravidanza, uno dei vantaggi della miomectomia isteroscopica è dato dalla possibilità di espletare il parto per via vaginale, senza ricorrere al taglio cesareo elettivo e inoltre la donna non deve attendere tempi lunghi per ricercare la gravidanza dopo l'intervento.

Non esistono, attualmente, studi randomizzati che esaminino la fertilità dopo miomectomia isteroscopica. Uno studio osservazionale su 26 donne (11 con sterilità e 15 con abortività ripetuta) che presentavano un mioma sottomucoso come unica spiegazione ha riportato un miglioramento dell'outcome riproduttivo (35). Dopo un follow up di 40 mesi, 81% delle donne con sterilità concepirono e ed il 63% di quelle con poliabortività ebbero una gravidanza a termine. E' stata riportata una pregnancy rate dopo procedure di miomectomia isteroscopica del 48% con un aumento dei risultati

proporzionali all'aumento delle dimensioni del mioma (36). La rottura uterina dopo miomectomia isteroscopica in successive gravidanze o travagli non è stata mai riportata.

Figura 8. Mioma sottomucoso



Polipi Endometriali

L'incidenza dei polipi endometriali nella donna infertile non è nota. Sono più frequentemente associati ad alterazioni del flusso mestruale rendendosi responsabili di menometrorragie o di spotting persistente tra un ciclo mestruale e il successivo. Il riscontro diagnostico in corso di isteroscopia eseguita per infertilità impone comunque un loro trattamento che dipenderà dalla sede, dalle dimensioni e dalla base d'impianto del polipi che sarà sessile o peduncolata (37). Poco è conosciuto della associazione tra polipi endometriali e la fertilità. I meccanismi attraverso i quali i polipi potrebbero determinare un effetto avverso sarebbe legato ad interferenze con il trasporto del liquido seminale, all'impianto embrionale o mediante produzioni di fattori locali come la glicodelina che inibisce la funzione natural killer linfocitaria (38). L'isteroscopia è il gold

standard per la diagnosi (28) e permette il trattamento sotto visione spesso nel tempo diagnostico con tecnica office. Esiste un unico studio randomizzato che ha valutato l'effetto della polipectomia sul tasso di gravidanze con inseminazione uterina (IUI) rispetto ad un gruppo di pazienti non trattate prima dell'IUI che ha evidenziato un significativo miglioramento dell'outcome dopo polipectomia isteroscopica (63.4% vs. 28.2%) (39). Tre studi non randomizzati hanno evidenziato sempre un vantaggio della polipectomia sulla pregnancy rate in pazienti con infertilità (40-42). Esistono però risultati discordanti in pazienti sottoposte a FIVET nelle quali la presenza di polipi <2cm non determinava un peggioramento dei risultati (43,44).

Figura 9. Polipo endometriale



Conclusioni

In conclusione la paziente con sterilità o aborti ripetuti necessita di una accurata valutazione della cavità uterina. L'isteroscopia consente la diagnosi e molte volte la terapia delle patologie endocavitarie in un unico tempo ambulatoriale. Le patologie più voluminose o nei casi in cui la paziente avesse un eccessivo discomfort è possibile effettuare le procedure in sala operatoria mediante l'uso del resettoscopio. L'intervento in anestesia generale può comunque essere effettuato in regime di day surgery. La possibilità di ripetere la procedura in regime ambulatoriale per controllare la riuscita dell'intervento, l'assenza di cicatrici laparotomiche e sulla parete uterina e la possibilità di intraprendere una gravidanza già dopo un mese dall'intervento ha rivoluzionato la terapia delle pazienti con patologie endouterine ed infertilità.

Bibliografia

1. Lorusso F et al. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. Gynecol Endocrinol, 2008 aug; 24 (8): 465-9.
2. Awanis Fuentes et al: Hysteroscopy used in infertility diagnosis and therapy. Gynecolo Obstet Mex, 2008 Nov, 76 (11) 679-684.
3. Raga F et al Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. Hum Reprod 1997;12:2277-81.
4. Wai CY et al. Septate uterus with double cervix and longitudinal vaginal septum. A case report. J Reprod Med 2001;46:613-7.
5. Pavone ME et al. Septate uterus with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum: a mullerian anomaly without a classification. Fertil Steril 2006;85:494-9.
6. Dunn R, Hantes J. Double cervix and vagina with a normal uterus and blind cervical pouch: a rare mullerian anomaly. Fertil Steril 2004;82:458-9.
7. Braun P et al. Is hysterosalpingography able to diagnose all uterine malformations correctly? A retrospective study. Eur J Radiol 2005;53:274-9.
8. Pellerito JS et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. Radiology 1992; 183:795-800.
9. Wu MH et al. Detection of congenital mullerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. J Clin Ultrasound 1997; 25:487-92.
10. Alborzi S et al. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysteroscopy eliminates the need for laparoscopy. Fertil Steril 2002;78:176-8.
11. Fischetti SG et al. Magnetic resonance in the evaluation of Mullerian duct anomalies. Radiol Med (Torino). 1995;89: 105-11.
12. Letterie GS et al. A comparison of pelvic ultrasound and magnetic resonance imaging as diagnostic studies for mullerian tract abnormalities. Int J Fertil Menopausal Stud 1995;40:34-8.
13. Fayez JA. Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol 1986;68:399-403.
14. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4:311-7.

15. Mencaglia L. et al: Endoscopic treatment of uterine malformation: Gynecol Endoscop. 3 suppl 1:Jul, 1994
16. Valle RF et al: Hysteroscopic treatment of the septate uterus. Obstet Gynecol, 67. 253, 1986.
17. Daly Dc et al: Hysteroscopic metroplasty: surgical technique and obstetric outcome. Fertil Steril,48:321, 1987
18. Fayez JA: Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol, 68: 339, 1986.
19. Lourdel et al. Septate uterus: role of hysteroscopic metroplasty. Gynecol Ostet Fertil, 2007 Sep; 35 (9): 81-8.
20. Taylor P.J., Cumming D.C. et al: The significance of intrauterine adhesions detected hystoroscopically in eumenorroic woman and role of antecedent curettage in their formation. Am J Obstet Gynecol, 139:239,1981.
21. Hamou JE et al. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microcolpohysteroscopy. Fertil Steril, 39:321, 1983
22. Toubul C et al. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patienet with infertility. Fertl Steril 2008 Oct, 18.
23. Sharma JB et al. Hysteroscopic findings in women with primary and secondary infertility due to genital tuercolosis. Int J Obstet, 2009, (1) 49-52.
24. Berma JM et al. Intrauterine adhesions. Semin Reprod Med, 2008 Jul; 26 (4): 349-55. Rew.
25. Fernandez H et al. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. J Minim Invasive Gynecol 2006;13:398–402.
26. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis,classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1459–70.
27. Myomas and reproductive function. Practice Committee of ASRM with Society of Reproductive Surgeons. Fertil Steril 2008, Nov : 90 (suppl 5), 25-30 Rew.
28. Angioni S et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with AUB. A prospective study on outpatients hysteroscopy and blind biopsies. J Min Inv Gyn 2008, 15 (1):87-91.

29. Makris N et al: Role of a bipolar resectoscope in subinfertile women with submucose myomas and mentsrual disorders, J Obstet Gynecol Res 33 (6): 849-854, 2007.
30. Mencaglia et al: Evaluation of the benefit for the patient of hysteroscopic myoma resection. Gynecol Endoscop. 3/3:177, 1994
31. Bettocchi S et a. The destiny of myomas: should we treated small submucose myomas in women of reproductive age. Fertil Steril 2008 Oct; 90 (4):905-10.
32. Di Spiezio Sardo a. et al. Hysteroscopic myomectomy. A comprensive review of surgical techniques. Human Reprod Update. 2008 Mar- Apr; 14 (2): 101-9.
33. Bassil S. et al: Complications of endoscopic surgery in gynecology: Gynecol Endoscope. 2:199, 1993.
34. Indman PD et al. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. Clin Obstet and Gynecol, 2006 Dec 49, (4) 811-20.
35. Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. Arch Gynecol Obstet 2005;273:50–4.
36. Fernandez H et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. Hum Reprod 2001;16:1489–92.
37. Yanaihama et al. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. Fertil steril 2008, Jul;90 (1): 180-2.
38. Richlin S et al. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications and implantation. Hum Reprod 2002;17:2742–7.
39. Perez-Medina T et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. Hum Reprod 2005;20:1632–5.
40. Varasteh NN et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. Obstet Gynecol 1999;94:168–71.
41. Spiewankiewicz B et al. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. Clin Exp Obstet Gynecol 2003;30:23–5.
42. Shokeir TA et al. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. J Obstet Gynaecol Res 2004;30:84–9.
43. Lass A et al. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet 1999;16:410–5.

44. Hereter L et al. Repercusion de la presencia de polipos endometriales en un ciclo de FIV. Prog Obstet Ginecol 1998;41:5–7.

Il deficit estrogenico come fattore di stress infiammatorio: un'ipotesi patogenetica unificata per l'aumentato rischio osteoporotico e cardiovascolare in postmenopausa.

*Francesco S. Pansini, Carlo M. Bergamini**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate,

*Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Ferrara

“Malattia infiammatoria” e patologie croniche.

E' noto che il processo infiammatorio è il risultato della risposta immunitaria cellulare e umorale nei confronti di agenti aggressivi esogeni (come microbi, virus, sostanze chimiche e inquinanti ambientali/alimentari) o endogeni (come i ROS – Reactive Oxygen Species – coinvolti nello “stress ossidativo”). Tale processo è scatenato dall'azione fisica degli stessi leucociti e da quella chimica delle così dette “molecole infiammatorie” da loro prodotte. Diverse sono le “molecole” coinvolte (anticorpi, citochine, ecc.) e complessi sono i meccanismi a livello biologico-tessutale. Mentre l'infiammazione acuta è caratterizzata dai classici sintomi (calore, dolore, rossore, gonfiore), l'infiammazione cronica tende spesso ad essere clinicamente silente. Quest'ultima è essenzialmente legata al persistere nel tempo nell'organismo degli stessi insulti aggressivi (spesso presenti a livello subliminale) o è legata a un deficit di autoregolamentazione della risposta immunitaria a tali insulti (anche se non più presenti) che risulta sproporzionata ed auto-aggressiva, il più delle volte per un'insufficiente

soppressione della stessa risposta ad opera dei competenti linfociti T (“suppressor T cells”).

Fino ad oggi il concetto di “patologia” è stato essenzialmente incentrato su “patologia d'organo” che si genera, si organizza e si estrinseca per fattori patogenetici specifici intrinseci al tessuto/organo coinvolto. Recenti evidenze, provenienti dalla ricerca di base e clinica, prospettano una possibilità patogenetica alternativa per la quale in un individuo, per varie cause di ordine generale (invecchiamento, modificazioni ormonali, squilibri nutrizionali, presenza di “agenti ambientali” aggressivi), si viene a realizzare una condizione globale persistente di sbilanciamento immunitario (in difetto o in eccesso) in grado comunque di porre le basi per lo sviluppo nell'organismo di una condizione “infiammatoria”. Quest'ultima, nelle fasi iniziali si estrinseca solo a livello biologico (ed è diagnosticabile attraverso il dosaggio di specifici “marker infiammatori” come PCR, omocisteina, IL-6, TNF- α) (1). mentre successivamente, in presenza già di un danno organico, si svela clinicamente in relazione agli organi/tessuti interessati. Tale processo rappresenta quindi un meccanismo

patogenetico comune per lo sviluppo di svariate patologie croniche (come malattia cardiovascolare, osteoporosi, malattia di Alzheimer, diabete, cancro) normalmente considerate, dal punto di vista patogenetico, tra loro indipendenti. Tale ipotesi patogenetica è avvalorata: (i) da dati provenienti da studi osservazionali, come il "Framingham Heart Study" e il "Nurses'Health Study", che dimostrano una più bassa incidenza delle malattie degenerative negli individui che assumono in modo regolare farmaci anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) prescritti solo per alleviare sintomi algici di natura aspecifica; (ii) da evidenze scientifiche che dimostrano l'associazione tra malattia infiammatoria e insorgenza di patologie croniche, come la malattia cardiovascolare, l'osteoporosi, la malattia di Alzheimer e condizioni neurovegetative (2-11).

Menopausa e

"malattia infiammatoria cronica"

E' noto che la menopausa è fenomeno endocrino "unico" presente solo nel sesso femminile caratterizzato da un significativo calo della produzione degli ormoni steroidei riproduttivi ed in particolare dell'estradiolo, il principale estrogeno femminile. Il deficit ormonale si instaura in modo repentino nella menopausa chirurgica (ovariectomia bilaterale in donna ancora normalmente mestruante) e spontanea con modalità più lenta e progressiva nella menopausa spontanea (12-14).

Le modificazioni ormonali menopausali sono spesso responsabili dell'insorgenza di

importanti "sintomi climaterici" (vampate di calore, secchezza vaginale, sindrome distrofica uro-genitale). E' osservazione epidemiologica che l'insorgenza della menopausa e la conseguente condizione di carenza estrogenica siano anche significativamente associati con l'insorgenza di svariate patologie cronico-degenerative (come l'osteoporosi, la malattia cardiovascolare, la malattia di Alzheimer) (15-17). Il deficit estrogenico ha un importante ruolo patogenetico nei confronti della comparsa di queste patologie, come anche confermato da diversi studi farmacologici, osservazionali e prospettici sull'effetto protettivo della estrogeno-terapia sostitutiva (18-20). I dati ad oggi disponibili indicano comunque che tale effetto protettivo del trattamento estrogenico sostitutivo sarebbe in grado di manifestarsi solo se la terapia viene iniziata nei tempi iniziali subito dopo la menopausa allorquando non si sono ancora instaurate alterazioni irreversibili a livello d'organo (scheletro, apparato cardiovascolare, sistema nervoso), quando il processo patologico è assente o solo nelle fasi iniziali biologiche di "pre-evento clinico", come recentemente dimostrato per il rischio cardiovascolare (21). Tutto ciò ha fatto prospettare, pur in assenza ancora di sufficienti studi prospettici-controllati, il possibile ruolo dell'estrogeno-terapia sostitutiva nella prevenzione primaria. Tale applicazione della terapia ormonale in menopausa appare ancor più importante alla luce del progressivo aumento dell'aspettativa di vita e della sempre più prolungata

esposizione della donna allo stato di carenza estrogenica postmenopausale, in assenza di una sostanziale variazione dell'età della menopausa (la donna attualmente vive oltre 30 anni "scoperta" dall'effetto protettivo dei suoi estrogeni).

L'incidenza in genere delle patologie infiammatorie è globalmente inferiore nel genere femminile rispetto a quello maschile, verosimilmente per una più spiccata capacità di difesa immunologica presente nella donna rispetto all'uomo (22-24). Tale maggiore reattività, se può da un lato risultare vantaggiosa per la protezione nei confronti di agenti aggressivi esterni (microbi, virus, inquinanti), può dall'altro, in alcuni casi di eccessiva risposta, avere ripercussioni negative sull'organismo con possibili aggressioni autoimmuni. E' noto infatti da tempo che nel sesso femminile l'incidenza delle malattie autoimmunitarie è più elevata rispetto al sesso maschile (23, 25). Infatti, in situazioni in cui gli estrogeni sono più presenti (sindrome dell'ovaio policistico, gravidanza, eccessiva dose terapeutica estrogenica) la donna appare più predisposta all'insorgenza di patologie malattie autoimmuni (23,26, 27). D'altra parte, un più spiccato "stato infiammatorio" nella donna è documentato anche in carenza di estrogeni come in postmenopausa (28, 29) per aumento dell'espressione e della secrezione di svariate citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, and TNF) senza, peraltro, che siano apparentemente documentabili nell'organismo la comparsa di nuovi fattori aggressivi. In

postmenopausa lo "stato infiammatorio" sarebbe favorito dalla diminuita risposta di difesa immunologica a causa della carenza estrogenica in presenza di una più spiccata azione aggressiva di diversi fattori già presenti normalmente nell'organismo, ma ora non più in grado di essere controbilanciati da una efficiente difesa immunitaria. Nel lungo periodo, tale condizione di "aggressione" legata al deficit estrogenico è condizione di rischio importante per l'insorgenza di processi patologici degenerativi come la malattia cardiovascolare, l'osteoporosi, la sindrome di Alzheimer (6, 30, 31). Particolare importanza ha lo stress ossidativo come fattore promuovente lo "stato infiammatorio" (3).

Estrogeni e infiammazione.

La correlazione tra estrogeni e infiammazione è ampiamente documentata e particolarmente complessa (32). Gli estrogeni, in relazione ai livelli circolanti, possono agire sia come agenti pro-infiammatori che anti-infiammatori. In caso di un eccessivo livello (per una condizione patologica o per dosi terapeutiche non fisiologiche) gli estrogeni possono svelarsi come agenti pro-infiammatori. In tale situazione il maggior rischio infiammatorio sarebbe legato a una eccessiva risposta immunitaria a stimoli aggressivi endogeni o esogeni eventualmente già presenti (33). Egualmente, in presenza di un deficit estrogenico, come in postmenopausa, nell'organismo femminile tenderebbe a svelarsi uno "stato infiammatorio", legato viceversa ad una eccessiva diminuzione della risposta immunitaria prevalendo questa volta l'azione di

stimoli aggressivi esogeni o endogeni, questi ultimi sempre più presenti nell'organismo con l'avanzare dell'età (34-36). Solo quindi in presenza di livelli fisiologici di estrogeni e di una equilibrata risposta immunitaria è difficile lo sviluppo di uno "stato infiammatorio". Il trattamento ormonale sostitutivo in menopausa, se attuato in modo bilanciato, con dosi solo "sostitutive" di quelle deficitarie utilizzando molecole bio-identiche e vie di somministrazione, come quella transdermica, che rispettano la fisiologia (evitando il "first pass" epatico e il conseguente stimolo alla produzione di molecole pro-infiammatorie) permette alla terapia di estrinsecare gli effetti benefici protettivi e minimizzare i rischi. Esistono evidenze del ruolo degli estrogeni come "anti-infiammatori" a livello di svariati organi (37-39). Le evidenze più rilevanti sono quelle che riguardano il rischio cardiovascolare e quello osteoporotico.

Estrogeni, infiammazione e rischio cardiovascolare.

E' ben noto che la menopausa ed il deficit estrogenico sono significativamente associati a disordini del metabolismo del colesterolo responsabili nella donna dell'aumentato rischio cardiovascolare presente dopo la menopausa (40, 41). L'aumento dello stato infiammatorio in menopausa sembra avere un ruolo importante nell'incremento di tale rischio. Infatti, esiste una correlazione significativa tra incremento delle proteine infiammatorie in coincidenza della transizione menopausale e rischio cardiovascolare. Tale correlazione è

particolarmente evidente per la sICAM-1 (soluble Intercellular Adhesion Molecule), una proteina infiammatoria dimostrata essere fattore indipendente di rischio cardiovascolare (42). Gli estrogeni sono in grado di esercitare sui vasi effetti anti-infiammatori e protettivi attraverso diversi meccanismi (antiossidante, produzione di ossido nitrico, prevenzione dei fenomeni apoptotici, soppressione della produzione di citochine e del sistema renina-angiotensina). D'altra parte, in condizioni particolari (come l'assunzione per via orale) gli estrogeni, divenendo agenti facilitatori la risposta infiammatoria a danno dell'apparato cardiovascolare, favoriscono l'espressione dei recettori pro-infiammatori (ciò permette la glicazione di prodotti terminali tossici), l'aumento della produzione di tirosina nitrata a livello delle proteine cellulari, la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) per disaccoppiamento dell'eNOS (39). Alcuni di questi effetti sono mediati dal metabolismo epatico e quindi favoriti dalla via di somministrazione orale. L'assunzione orale degli estrogeni induce infatti l'incremento dei livelli della PCR, della amiloide A, di fattori pro coagulanti (come i frammenti 1+2 della protrombina) e di svariati enzimi che sono coinvolti nei meccanismi di destabilizzazione e rottura delle placche ateromasiche (43).

E' noto inoltre che sovrappeso e obesità sono importanti fattori di rischio cardiovascolare significativamente correlati con la mortalità. Il tessuto adiposo è un'altra sorgente importante di "molecole infiammatorie" (44). In particolare, gli adipociti presenti nel grasso viscerale sono

in grado di rilasciare quantitativi 2-3 volte superiori, rispetto agli adipociti presenti nel grasso sottocutaneo, di Interleukina-6 (IL-6), una delle più importanti molecole infiammatorie (45). Poichè con l'avanzare dell'età e con la menopausa il grasso viscerale tende ad aumentare (46-49), ciò contribuisce ulteriormente all'incremento dei livelli di IL-6 e allo "stato infiammatorio". E' dimostrato che una restituzione ormonale fisiologica, effettuata mediante il trattamento ormonale sostitutivo, può prevenire l'incremento del grasso viscerale e ridurre il rilascio in circolo della IL-6 (50). La presenza di eccessivo grasso viscerale è responsabile dell'aumentato "rischio infiammatorio" non solo attraverso un aumento della produzione di IL-6, ma anche dalla capacità di tale tipo di grasso di "attrarre" dal circolo macrofagi leucocitari e di indurre il rilascio di altre citochine infiammatorie (51). Sembra che gli adipociti, soprattutto viscerali, tendono a rompersi più facilmente; ciò attrarrebbe macrofagi leucocitari verso il tessuto adiposo per intervenire e liberarlo da residui cellulari con conseguente rilascio di "molecole infiammatorie" (52). Tutto ciò spiegherebbe perché, in presenza di elevate quantità di grasso (specie addomino-viscerale), come avviene nel sovrappeso/obesità, sia documentabile una condizione di maggior rischio infiammatorio e trombotico, che risulta ancor più elevato qualora venga prescritta una terapia ormonale per via orale e non sistemica. Il rischio trombotico arterioso, in particolare, appare legato alla "destabilizzazione" di placche

ateromasiche pre-esistenti in conseguenza della aggressione infiammatoria (53-55).

Estrogeni, infiammazione e rischio osteoporotico.

E' definitivamente accertato che gli estrogeni partecipano alla regolazione del metabolismo osseo. Recettori estrogenici specifici sono stati infatti identificati da tempo a livello degli osteoblasti, osteociti e osteoclasti (56-58). Il meccanismo d'azione degli estrogeni a livello osseo coinvolge 2 tipi di recettori solubili il recettore alfa (ER- α) e il recettore beta (ER- β) (59) presenti ambedue sulle cellule ma con una distribuzione non omogenea nel tessuto osseo, essendo il tipo ER- α presente prevalentemente nell'osso corticale e il tipo ER- β soprattutto a livello trabecolare. La componente ossea trabecolare è quella più sensibile alle modificazioni degli estrogeni circolanti ed è per questo motivo che l'osteoporosi postmenopausale (e le conseguenti fratture) colpisce prevalentemente i distretti scheletrici a maggior contenuto di osso trabecolare come i corpi vertebrali e le estremità delle ossa lunghe (collo del femore e polso). Sebbene la maggior parte degli effetti degli estrogeni sul tessuto osseo sia mediata dai recettori nucleari ER, alcuni effetti sono mediati da risposte originate dall'azione degli estrogeni a livello di membrana (effetti di tipo non genomico). Questi effetti sono più rapidi, e tra questi si annovera la capacità degli estrogeni di facilitare l'apoptosi degli osteoclasti e di inibire l'apoptosi degli osteoblasti (60). Tale tipo di meccanismo non

genomico sembra essere coinvolto anche nell'azione sinergica facilitatoria degli estrogeni sull'ormone calcitonina coinvolto nella "disattivazione osteoclastica" (61). La conseguenza principale del deficit estrogenico menopausale è il drammatico aumento a livello del tessuto osseo delle cosiddette "Bone Mineral Unit" (BMU), sede fisiologica del continuo rinnovamento osseo (62). L'incremento delle BMU riflette un aumento del turnover osseo per incremento sia dell'attività osteoblastica che osteoclastica, quest'ultima di entità nettamente più sostenuta rispetto alla prima. Questo fenomeno di "disaccoppiamento metabolico" è la causa della perdita ossea netta e accelerata presente nei primi 5 anni dopo la menopausa.

Recenti evidenze suggeriscono la possibilità che l'osteoporosi postmenopausale possa essere una patologia a genesi immunitaria "infiammatoria" innescata dal deficit

estrogenico menopausale. Ciò ha innescato nuove e interessanti prospettive patogenetiche e terapeutiche.

Attraverso complesse interazioni tra sistema immunitario e cellule ossee, il deficit estrogenico sarebbe responsabile di una stimolazione delle cellule T del midollo osseo e del rilascio di svariate citochine a significato infiammatorio. Alcune di queste (come la IL-6 e il TNF- α) sono in grado di promuovere il reclutamento degli osteoclasti e la loro differenziazione con aumento del loro tempo di sopravvivenza. Altre citochine (come la IL-7), sempre indotte dal deficit estrogenico, inibiscono la differenziazione degli osteoblasti favorendone la morte precoce (apoptosi). E' questa catena di eventi, possibile responsabile di diminuzione eccessiva della massa ossea, ha indotto diversi ricercatori a considerare l'osteoporosi postmenopausale come "patologia infiammatoria" (63, 64) (Fig 1).

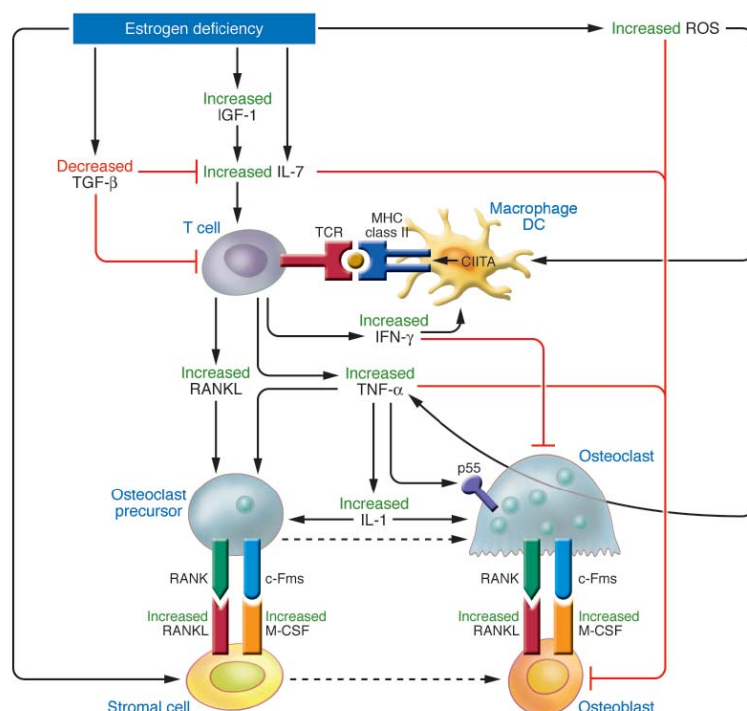


Figura 1.

Rappresentazione schematica dei principali meccanismi e interazioni con cui il deficit estrogenico è causa di perdita ossea (Da: Weitzman MN, Pacifici R., J Clin Invest 2006;116:1156-1194).

A comprova di ciò è anche la recente dimostrazione che farmaci anti-infiammatori, utilizzati nel trattamento della psoriasi e dell'artrite reumatoide contenenti etanercept (Embrelex®), sostanza in grado di bloccare l'azione pro-flogistica del TNF- α , sono in grado anche di ridurre drasticamente il riassorbimento osseo (65). Interessanti sono inoltre le relazioni tra infiammazione e "stress ossidativo". Gli estrogeni avrebbero effetto osteoprotettivo anche per la loro attività antiossidante in quanto molecole polifenoliche.

E' dimostrato, infatti, che il deficit estrogenico postmenopausale è responsabile di un aumento dello "stress ossidativo", con eccessiva presenza di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (66, 67) e con possibili ripercussioni degenerative a vario livello (apparato muscolo-articolare-scheletrico, cardiovascolare e cerebrale) (68). In particolare, dati sperimentali sull'animale dimostrano che i ROS sarebbero in grado di creare uno "stato infiammatorio" a livello scheletrico attraverso l'attivazione dei linfociti T e la produzione di citochine (con conseguente attivazione osteoclastica e del riassorbimento osseo) attraverso un complesso meccanismo cellulare che coinvolge l'attivazione delle cellule dendritiche D e l'immuno-antigene CD80 (3).

Le relazioni tra ROS e infiammazione sono complesse. I ROS sempre presenti nell'organismo in risposta agli agenti aggressivi endogeni o esogeni, in condizioni fisiologiche sarebbero frenati da un sistema immunitario competente e dalle stesse capacità antiossidanti dell'organismo.

In conclusione, la carenza estrogenica menopausale, inducendo un deficit di risposta immunitaria competente può essere causa dell'aggressione da parte di agenti presenti nell'organismo ma, normalmente, silenti ed in equilibrio con incremento di citochine pro-infiammatorie dirette verso vari distretti e tessuti organici (cardiovascolare, apparato muscolo-oste articolare, sistema nervoso). Una eccessiva presenza di ROS a sua volta ancor più favorisce lo stato infiammatorio e l'aggressione degenerativa. L'apparato cardiovascolare e quello scheletrico sono i più sensibili nei confronti di questo "stato infiammatorio" e delle sue conseguenze. Sulla base di queste nuove evidenze è prospettabile per i prossimi anni sia lo sviluppo di una nuova diagnostica biochimica precoce preventiva basata su "marker infiammatori" e "marker di patologia d'organo" (marker di pre-evento) sia lo sviluppo di nuovi farmaci. Prospettive interessanti si aprono anche per l'utilizzo delle terapie antiossidanti nella prevenzione dell'osteoporosi (69-72).

Bibliografia

1. Browning LM, Krebs JD, Jebba SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism - Clinical & Experimental*. 2004;53:899-903.
2. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002; 347:1557-1565,
3. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, Gao Y, Terauchi M, Yang X, Romanello M, Jones DP, Weitzmann MN, Pacifici R. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15087-15092.
4. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev*. 2005;208:154-168.
5. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest*. 2005;115:3318–3325.
6. Weisman D, Hakimian E, Ho GJ. Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease. *Vitam Horm*. 2006;74:505-530.
7. Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:470S-474S.
8. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65:S147-S151;
9. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Ageing* 2005; 2:14 doi:10.1186/1742-4933-2-14.
10. Danilevicius CF, Lopes JB, Pereira RMR. Bone metabolism and vascular calcification. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007; 40: 435-442.
11. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. Review. *Cardiovascular Research* 2005;66:265– 275.
12. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JWW. Hormonal profiles after the menopause. *British Medical Journal*, 1976;2:784-786.
13. Dennerstein L, Wood C, Hudson B, Burrows G. Clinical Features and Plasma Hormone Levels After Surgical Menopause. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1978;18:202-205.

14. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4025–4030.
15. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:12S–19S.
16. Maxwell SRJ 1998 Women and heart disease. *Basic Res Cardiol* 1998;93 (Suppl 2):79–84.
17. Henderson VW. Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Climacteric*. 2007 Oct;10 Suppl 2:92-96.
18. Morales LBJ, Loo KK, Liu H-B, Peterson C, Tiwari-Woodruff S, Voskuhl RR. Treatment with an estrogen receptor ligand is neuroprotective in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Neuroscience*, 2006;26:6823–6833.
19. Rees M and Stevenson J on behalf of the British Menopause Society Council. Primary prevention of coronary heart disease in women British Menopause Society Council Consensus Statement. *Menopause International* 2008; 14: 40–45.
20. Purdie DW. Role of oestrogen in osteoporosis. What is the role of oestrogen in prevention and treatment of osteoporosis ? *J R Coll Physicians Edinb* 2004;34:18-24.
21. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
22. Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985;227:257–261.
23. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev* 1996;17:369–384.
24. Berkley KJ, Zalcman SS, Simon VR. Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R241–R244.
25. Talal N. Sex steroid hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1054–1056.
26. Bijlsma JW, van den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:231–234.

27. Cutolo M, Wilder RL 2000 Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 26:825–839.
28. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D, McCracken R, Avioli LV Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134–5138.
29. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Reviews* 2002;23: 90–119.
30. Kovacs EJ. Aging, traumatic injury, and estrogen treatment. *Exp Gerontol* 2005;40:549–555.
31. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, Pacifici R. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *J. Clin. Invest.* 2000; 106:1229–1237.
32. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews* 2007; 28:521–574.
33. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, Straub RH. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1089:538–547.
34. Gomeza CR, Plackett TP, Kovacs EJ. Aging and estrogen: modulation of inflammatory responses after injury. *Exp Gerontol.* 2007;42:451–456.
35. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001;1:983–993.
36. Fahlman MM, Boardley D, Flynn MG, Bouillon LE, Lambert CP, Braun WA. Effects of hormone replacement therapy on selected indices of immune function in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:189–193.
37. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. Review. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:507-519.
38. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev.* 2008;60:210-241.
39. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life.* 2008;60:376-382.

40. Pansini F, Bergamini C, Bettocchi S Jr, Basi P, Malfaccini M, Bagni B, Mollica G. Short-term effect of oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Gynecol Obstet Invest* 1984;18:134-139.
41. Pansini F, Bonaccorsi G, Calisesi M, Campobasso C, Franze' GP, Gilli G, Locorotondo G, Mollica G. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. *Maturitas* 1993;17:181-190.
42. Stefanska A, Sypniewska G, Senterkiewicz L. Inflammatory markers and cardiovascular risk in healthy polish women across the menopausal transition. *Clinical Chemistry* 2005;51:1893-1895.
43. Dileep VM, Wanpen V. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treatments in Endocrinology* 2006;5:37-51.
44. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-332.
45. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-850.
46. Barzilai N, Rossetti L. Relationship between changes in body composition and insulin responsiveness in models of the aging rat. *Am J Physiol* 1995;269:E591-7.
47. Beaufriere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(Suppl 3):S48-53.
48. Pansini F, Cervellati C, Guariento A, Stacchini MA, Castaldini C, Bernardi A, Bonaccorsi G, Patella A, Bagni B, Mollica G, Bergamini CM. Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause*, 2008; 15: 112-118.
49. Cervellati C, Pansini F, Bonaccorsi G, Pascale G, Bagni B, Castaldini C, Ferrazzini S, Ridolfi F, Pedriali M, Guariento A, Bergamini CM. Body mass index is a major determinant of abdominal fat accumulation in pre, peri- and post-menopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 2009 (in press).
50. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-1344.

51. Skurk, T et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes, *Endocrinology*. 2005;146:1006-1011.
52. Weisberg, SP et al, Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808.
53. Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP, Bienkiewicz M, Tan BK, O'Callaghan CJ, Lewinski A, Prelevic G, Randeva HS. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91:3123-3130.
54. Chu MC, Cushman M, Solomon R, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 May 27. [Epub ahead of print].
55. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
56. Komm, B.S., et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*. 1988; 241:81–84.
57. Tomkinson A., Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J. Bone Miner. Res.*1998; 13:1243–1250.
58. Oursler, M.J., Osdoby, P., Pyfferoen, J., Riggs, B.L., and Spelsberg, T.C. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991;88:6613–6617.
59. Kuiper, G.G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S., and Gustafsson, J.A. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996;93:5925–5930.
60. Kousteni, S., et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. 2001; *Cell*. 104:719–730.
61. Pansini F, Bergamini CM, Bellinazzi A, Andreoli M, Perri G, Bagni B, Mollica G. Ovarian steroids modulate the action of calcitonin in women. *J Endocrinol* 1988;116, 155-159.

62. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 1999;14:1217–1221.
63. Ambrogini E, Toraldo G, Marcocci C. Post-menopausal osteoporosis: is it an autoimmune disease? *J Endocrinol Invest.* 2005;28:43-47.
64. Weitzman MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1156-1194.
65. Charatcharoenwittaya N, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Effect of blockade of TNF- α and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2007;22:724-729.
66. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*, 2006;53:77-82.
67. Pansini F, Cervellati C, Guariento A et al. Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2008;15:112-118.
68. Pansini F, Mollica G and Bergamini CM. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design*, 2005;11:2063-2073.
69. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant Therapy: A New Pharmacological Approach in Shock, Inflammation, and Ischemia/Reperfusion Injury. *Pharmacological Reviews.* 2001;53:135–159.
70. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A. Marked Decrease in Plasma Antioxidants in Aged Osteoporotic Women: Results of a Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1523–1527.
71. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2006 Jul 14; [Epub ahead of print].
72. Koh JM, Lee YS, Kim YS, Kim DJ, Kim HH, Park JY, Lee KU, Kim GS. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1003-1011.

Il trattamento ormonale conservativo nelle pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale

Angiolo Gadducci, Roberta Tana, Giulia Zanca

Dipartimento di Medicina della Procreazione, Divisione di Ginecologia e Ostetricia,
Università di Pisa, Via Roma 56, Pisa, 56127, Italia

Introduzione

Il carcinoma endometriale è la neoplasia ginecologica più diffusa nel mondo occidentale, con un picco di incidenza dopo la menopausa (1). Tuttavia il 25 % dei casi di questo tumore insorgono in donne in premenopausa ed il 5% circa in donne di età < 40 anni, che frequentemente hanno una storia di infertilità, obesità ed anovulazione cronica, condizioni associate a prolungata esposizione estrogenica non controbilanciata dal progesterone (2-7). Il carcinoma endometriale in donne giovani di solito ha una prognosi eccellente perché è diagnosticato in stadio iniziale ed ha un elevato grado di differenziazione (2, 4, 8,9). La chirurgia è il trattamento iniziale di questa neoplasia, e l'approccio chirurgico standard consiste nell'isterectomia totale extrafasciale ed annessiectomia bilaterale per via laparotomica con o senza dissezione linfonodale (10,11). La chirurgia per via laparoscopica o robotica sembra rappresentare una nuova modalità di trattamento sicura ed efficace (12-14).

Donne giovani con iperplasia atipica o con carcinoma dell'endometrio, che sono frequentemente nullipare, possono avere un forte desiderio di preservazione della fertilità. I criteri di selezione per un trattamento ormonale conservativo delle pazienti con carcinoma en-

dometriale devono essere molto restrittivi (15-23). La diagnosi istologica deve essere di carcinoma endometriale ben differenziato, e l'esame ecografico e la risonanza magnetica nucleare devono evidenziare una malattia confinata al corpo uterino (assenza di tumore ovarico sincro, assenza di linfonodi pelvici o para-aortici sospetti) e non infiltrante il miometrio. Molti autori hanno riportato una più alta incidenza di tumore ovarico sincro in donne di età < 40-45 anni (10-29%) che in donne più anziane (2-5%) (8,24,25), e alcuni (26,27) hanno addirittura suggerito l'uso della laparoscopia per meglio valutare gli annessi e per eseguire un washing peritoneale ed eventualmente una linfadenectomia.

Terapia con progestinici

I progestinici per via orale, e specialmente il medrossiprogesterone acetato (MAP) ed il megestrolo acetato con differenti dosi e schedule di somministrazione, sono gli agenti ormonali più comunemente utilizzati nel trattamento conservativo dell'iperplasia atipica o del carcinoma dell'endometrio, mentre i progestinici intrauterini sono stati impiegati più raramente (9, 15-21). Una recente revisione della letteratura ha analizzato un totale di 133 pazienti con carcinoma endometriale trattate conservativamente (22). Quasi tutte queste

donne hanno ricevuto un progestinico quale prima opzione terapeutica, e metà di esse sono state trattate con medrossiprogesterone acetato alla dose di 200- 600 mg / die per una durata media di circa sei mesi. Il 76% delle pazienti hanno ottenuto una regressione completa, con un tempo medio di risposta di 12 settimane.

Tuttavia il 34% delle donne in risposta completa hanno sviluppato successivamente una recidiva dopo un intervallo medio di 20 mesi. Una forte espressione di recettori per il progesterone [RP] nel tessuto carcinomatoso endometriale correla con un'alta probabilità di risposta alla terapia ormonale (28). La maggior parte delle donne con malattia recidivante sono trattate chirurgicamente al momento della ricaduta (22). Negli ultimi anni sono stati descritti 4 casi di recidiva ad esito infausto (7, 29-31). Molte pazienti trattate conservativamente per iperplasia atipica o carcinoma dell'endometrio hanno successivamente condotto a termine con successo una gravidanza, spesso dopo ricorso a tecnologie di riproduzione assistita. (17, 21, 28, 32-44). Ad esempio, Yamazawa e coll. (28) hanno intrapreso terapie per la fertilità dopo un intervallo libero da malattia di 3 mesi. Delle 8 donne esaminate, 4 (50%) sono rimaste gravide, e, per l'esattezza tre dopo fecondazione in vitro con embryo transfert e una dopo metformina ed inseminazione artificiale con sperma del marito. Tre donne hanno partorito a termine con taglio cesareo, mentre una ha abortito spontaneamente alla ottava settimana. Elizur e coll. (43) hanno eseguito 31

cicli di fecondazione in vitro in 8 pazienti, con una percentuale di fecondazione del 58.6%. Sei donne (75%) sono rimaste gravide, e 4 (50%) hanno partorito 6 bambini sani. Minaguchi e coll. (44) hanno riportato che 8 (40%) delle 20 donne in risposta completa al medrossiprogesterone acetato hanno concepito dopo terapie della fertilità, e che una forte espressione tissutale sia del recettore per gli estrogeni [RE] sia del RP correlava significativamente con la probabilità di successo gravidico ($p=0.02$). Mizushita e coll. (33) hanno descritto il caso di una donna di 28 anni trattata conservativamente per carcinoma endometriale e rimasta gravida con clomifene citrato. Dopo il parto a termine sono state trovate cellule atipiche all'esame istologico del materiale endometriale prelevato con curettage. L'isterectomia eseguita dopo sei mesi ha rivelato la presenza di un piccolo focolaio di carcinoma endometriale di grado 1 intramucoso.

In conclusione, il trattamento conservativo della fertilità rappresenta una opzione realistica per pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale accuratamente selezionate, anche se non vi è accordo unanime per quanto riguarda l'agente ormonale da utilizzare, il dosaggio, la durata di somministrazione ed il tipo di monitoraggio da effettuare durante e dopo il trattamento. La donna generalmente riceve un progestinico a dosi adeguate (ad esempio, medrossiprogesterone acetato 200- 600 mg / die) e si sottopone ad un primo riscontro biotico dopo 12 settimane, considerando che questo periodo è il tempo medio di risposta (22). Qualora questa

biopsia sia positiva, la paziente può ancora insistere con la terapia ormonale per alte 12 settimane. Se l'ulteriore biopsia è ancora positiva, e' raccomandato il trattamento chirurgico standard. Le donne in risposta completa

devono comunque sottoporsi ad un intensivo follow-up clinico, ecografico, ed isteroscopico. L'opportunità di una chirurgia demolitiva dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo e' una questione ancora dibattuta (21, 41).

Bibliografia

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. Lancet 2005; 366: 491–505.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol. 1984 ;64: 417-420.
3. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2001; 13: 295–308.
4. Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;117 :132-137.
5. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 245–252.
6. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. Int. J. Gynecol. Obstet. 2006; 95 (Suppl.1): S105-S143.
7. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. Int J Gynecol Cancer. 2005;15: 657-662.
8. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1998;91: 349-354.
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. Gynecol Oncol. 2004; 95: 133-138.
10. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Treatment planning in endometrial cancer. Cancer Therapy 2003; 1: 373-391.
11. Leitao MM. Current and future surgical approaches in the management of endometrial carcinoma. Future Oncol. 2008; 4: 389-401.

12. Janda M, Gebiski V, Forder P, et al. LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials*. 2006; 27: 353-263.
13. Magrina JF. Robotic surgery in gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28: 77-82.
14. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. . A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 360.e1-9.
15. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, et al.. Progesterin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer*. 1997; 15; 79: 320-327.
16. Randall TC, Kurman RJ. Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 434-440.
17. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*. 2001; 167: 39-48.
18. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 2002; 94: 2192-2198.
19. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. . Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 651-657.
20. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 718-725.
21. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1070-1075.
22. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2 Suppl):S101-4 .
23. Wu HM, Lai CH, Huang HY, et al. . A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Med J*. 2008; 31: 102-106.
24. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol. Oncol*. 2001; 83: 388–393.

25. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 693-699.
26. Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, et al. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 757-760.
27. Morice P, Fourchotte V, Sideris L, et al. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 245-248.
28. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. . Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1953-8.
29. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H, et al. Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int.* 2004; 54: 451-456.
30. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, et al. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 215-217.
31. Cormio G, Martino R, Loizzi V, et al. . A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16: 2044-2048.
32. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1908-1911.
33. Mitsushita J, Toki T, Kato K, et al. . Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol.* 2000; 79: 129-132.
34. Jobo T, Imai M, Kawaguchi M, et al. . Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000; 21: 119-122.
35. Ogawa S, Koike T, Shibahara H, et al. . Assisted reproductive technologies in conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. A case report. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51: 214-246.

36. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ, et al.. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril*. 2001; 76: 826-829.
37. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, et al. .Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol*. 2003; 91: 569-572.
38. Yarali H, Bozdog G, Aksu T, Ayhan A. A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertil Steril*. 2004; 81: 214-216.
39. Nakao Y, Nomiyama M, Kojima K, et al. Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 58: 68-71.
40. Demiroglu A, Bahce M, Ayhan A, Gurgan T. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis after the conservative management of endometrial cancer. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10: 770-773.
41. Piura B. Two successful pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with endometrial atypical hyperplasia bordering on adenocarcinoma treated conservatively with high-dose progesterone. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 61: 21-23.
42. Park JC, Cho CH, Rhee JH. A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial cancer. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 567-571.
43. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. . Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril*. 2007; 88: 1562-1567.
44. Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett*. 2007; 248: 112-122.

Approccio diagnostico e terapeutico della amenorrea primaria e del ritardo puberale

Metella Dei, Gilda Di Paolo[°], Vincenzina Bruni

SOD Ginecologia Infanzia e Adolescenza AOU Careggi Firenze
[°] Servizio di Ginecologia Infanzia e Adolescenza ASL Teramo

Introduzione

Il Una valutazione diagnostica per ritardo nella maturazione puberale, nella nostra realtà, dovrebbe essere iniziata in assenza di sviluppo mammario a 12 anni e in assenza di menarca a 14 oppure in situazioni di arresto di un processo maturativo iniziato. Un iter diagnostico competente richiede la conoscenza delle principali situazioni cliniche che ne sono alla base, schematizzate nella Tabella 1. In caso di mancato menarca con normale sviluppo dei carat-

teri sessuali secondari è fondamentale escludere una patologia malformativa di tipo ostruttivo (imene imperforato, setti vaginali traversi, agenesia- atresia cervicale) che comporta un ritenzione di sangue mestruale a monte, manifestandosi però con coliche addomino-pelviche cicliche. Meno immediata è la diagnosi differenziale con la sindrome di Rokitansky Kunster Hauser o ipoplasia mulleriana in cui, ad ovaie perfettamente funzionanti, si associa un spiccata ipoplasia uterina con ridotto sviluppo del

Tabella 1

Cause di ritardo puberale	Quadri clinici	Stima di prevalenza tra i ritardi puberali
Ritardo puberale costituzionale	Idiopatico Familiare	26 %
Ritardo puberale secondario (ipogonadismo funzionale)	Malattie croniche Disturbi del comportamento alimentare Attività fisica intensa Altre endocrinopatie non compensate o non diagnosticate (ipotiroidismo, sindrome di Cushing, sindrome adreno-genitale, PCOS)	20%
Ipogonadismo ipogonadotropo	Deficit gonadotropo congenito isolato Deficit ipofisari multipli Deficit acquisiti	20%
Iperprolattinemia	Prolattinoma o altra patologia compressiva su regione ipotalamo-ipofisaria	2%
Ipogonadismo ipergonadotropo congenito	Disgenesie o alterazioni recettoriali gonadiche Sindrome di insensibilità completa agli androgeni Deficit enzimatici: galattosemia, deficit di 17 α idrossilasi	26%
Ipogonadismo ipergonadotropo acquisito	Iatrogeno: chemioterapia, radioterapia, chirurgia Torsione bilaterale Auto-immune Infettivo	5%
Sindrome di Rokitansky-Kunster-Hauser	Tipo 1: isolata Tipo 2: associata ad altre anomalie (scheletriche, renali...)	

canale vaginale nella sua porzione distale, talvolta sono presenti altre anomalie somatiche. Un buon esame obiettivo dei genitali ed un esame ecografico pelvico sono di solito in grado di dirimere il sospetto diagnostico. In questo caso è importante escludere la presenza di malformazioni vertebrali o renali associate.

Iter diagnostico

L'indagine anamnestica familiare deve essere mirata a: ritardi nel menarca o nella comparsa dei caratteri sessuali secondari, irregolarità mestruali o infertilità, altezza, diabete, patologie autoimmuni, disendocrinopatie.

L'anamnesi medica personale dovrebbe essere molto dettagliata comprendendo: peso alla nascita ed eventuale presenza di linfedema neonatale; chirurgia (in particolare interventi per ernia inguinale o pelvici), trattamenti radianti a livello cefalico o addominale, chemioterapie, traumi cranici, malattie croniche, endocrinopatie o trattamenti farmacologici in atto. L'intervista dovrebbe inoltre rilevare il livello di attività fisica (quantificando il tipo di sport, il tempo settimanale dedicato, l'assunzione di eventuali integratori o droghe da prestazione), lo stile alimentare, la capacità olfattiva, eventuali segni neurologici anche minimi (cefalea, poliuria, limiti nel capo visivo).

L'obiettività clinica dovrebbe rilevare: peso ed altezza proiettati su curve di crescita, in modo da evidenziare la presenza o meno di spurt puberale, gli stadi di Tanner, eventuale galattorrea, l'ispezione dei genitali esterni (per valutare l'estrogenizzazione ed ev. sondaggio

con microcatetere del canale vaginale oltre l'aditus), la presenza di dimorfismi.

Gli accertamenti devono essere orientati sull'orientamento diagnostico.

L'ecografia dell'addome inferiore, se ben mirata sul quesito clinico, può:

escludere una patologia malformativa (ipoplasia Mulleriana, ematocolpo-ematometra).

valutare la morfologia e le dimensioni dell'utero per orientarsi rispetto allo stadio di maturazione dei genitali interni; la presenza e lo spessore della rima endometriale consentono una stima del grado di estrogenizzazione raggiunto.

rilevare dimensioni ed ecostruttura delle ovaie per stimarne il volume (si considerano 6.5 cm³ il cut-off per un ovaio funzionante) e la presenza di micro o macrofollicoli. La diagnosi per via transaddominale di ovaio policistico non è semplice, ma può essere orientativo un volume > di 8 cm³ o una circonferenza superiore a 5 cm² [1]. Un ovaio ad ecostruttura compatta è indicativo di situazioni a maggiore compromissione endocrina; il riscontro di benderelle fibrose al posto delle ovaie è indicativo di gonadi disgenetiche. Un occhio esperto può identificare strutture testicolari e valutare la lunghezza del canale vaginale in caso di sospetto di sindrome di Morris.

La valutazione del polso e della mano sinistra per età ossea può collocare il ritardo di sviluppo all'interno o meno di un ritardo biologico complessivo. Lo scarto tra età ossea ed età anagrafica è particolarmente elevato nei sog-

getti con ipogonadismo funzionale, cioè secondario ad altre situazioni di salute, seguito dalle situazioni di ipogonadismo ipo ed ipergonadotropo. [2] E' relativamente in armonia con lo stadio di maturazione sessuale nei soggetti con ritardo puberale costituzionale. In situazioni di dubbio diagnostico è utile monitorare nel tempo il rapporto età ossea/ età anagrafica a distanza di 6-12 mesi.

Gli accertamenti endocrini basali comprendono il dosaggio di FSH, LH, PRL (a riposo), ormoni tiroidei e, soprattutto se si associa deficit staturale, di IGF-1. In presenza di segni di iperandrogenismo sono esami di primo livello il testosterone totale, la SHBG, la glicemia ed insulinemia basali. Nel dubbio di patologia a partenza surrenalica il 17OH Progesterone e il cortisolo. Se si sospetta una situazione patologica cronica in grado di incidere sulla maturazione puberale e sessuale è utile un panel di esami ematochimici mirati, tra cui test di valutazione dello stato nutrizionale (emocromo, Ab anti transglutaminasi, Ab anti endomisio, IgA totali,

dosaggio di acido folico, zinco, calcio).

Il riscontro di iperprolattinemia, in assenza di farmaci iperprolattinizzanti o di anamnesi di patologia che interessa la regione mammaria o toracica laterale (nevrite intercostale, ustioni...), orienta per un adenoma ipofisario prolattino-secrente o altre patologie interferenti con le vie neuronali tuberoinfundibulari-dopaminergiche che regolano la secrezione delle cellule lattotrope.

L'evidenziazione di un ipotiroidismo comporta un pronto inizio di un trattamento sostitutivo con completamento diagnostico.

Il riscontro di livelli di LH superiori a quelli di FSH unito ad un incremento del rapporto Testosterone totale/ SHBG e, in misura minore, del 17OH Progesterone orienta per un ritardo puberale in soggetti con sindrome dell'ovaio policistico. L'esordio come amenorrea primaria di questa sindrome è indicativo di un quadro con coinvolgimento metabolico maggiore [3].

Concentrazioni di FSH ed LH vicine ai limiti di

Tabella 2		
Ipogonadismi ipogonadotropi		
Congenito isolato	con anosmia: sindrome di Kallmann	KAL1, KAL 2, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2
	senza anosmia	R GnRH, GPR 54, LH, FSH
Congenito associato ad altre anomalie endocrine	Insufficienza adeno-ipofisaria multipla	PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, SOX3, SOX2...
	Ipoplasia surrenale congenita	DAX1
	Obesità importante	Leptina e suo recettore
Associato ad altre patologie	Ittiosi	KAL1 + STS
	Sindrome di CHARGE	CHD7
	Idrocefalo. Malformazione di Arnold Chiari-tipo I	
Acquisito	Tumori regione ipotalamo-ipofisaria (craniofaringioma, glioma, germinoma)	
	Patologia infiltrativa (sarcoidosi, istiocitosi, emocromatosi)	

sensibilità inferiori delle metodiche di dosaggio orientano per un ipogonadismo ipogonadotropo, che richiede un approfondimento diagnostico per capire se il deficit è congenito o secondario a patologia centrale e anche per tipizzarlo. Nella Tav. 2 sono riportate le principali forme attualmente identificate con, per quanto riguarda i quadri congeniti, i geni coinvolti. E' importante a tale riguardo anche andare a ricercare eventuali anomalie al di fuori dell'apparato riproduttivo: in un sottogruppo di soggetti con sindrome di Kallmann (KAL 2) oltre alla ipo-anosmia possono essere presenti: movimenti involontari degli arti superiori, movimenti oculari anomali, ptosi congenita, anomalie dell'attenzione visivo-spaziale, dell'udito, labio- palato-schisi, iposviluppo dentario, agenesia del corpo calloso ed agenesia renale. La sindrome di CHARGE è così chiamata dall'acrostico: coloboma, anomalie cardiache, atresia della coana, ritardo di crescita, anomalie genitali e dell'orecchio, tipicamente agenesia dei canali semicirculari; possono associarsi ipoplasia dei bulbi olfattivi, labiopalatoschisi, malformazioni dell'orecchio esterno, piede cavo con alcune anomalie quindi a comune con quelle descritte nella sindrome di Kallmann con fenotipo KAL2 [4].

La diagnosi differenziale tra i difetti gonadotropi isolati e le forme di ritardo puberale costituzionale non è sempre netta e può richiedere un attento follow-up prima del chiarimento diagnostico definitivo. Indirizzano ad una forma costituzionale la familiarità di ritardi anche modesti di maturazione puberale, il basso percentile nella curva di crescita, il basso rap-

porto statura seduta/statura globale, l'intervallo tra inizio pubertà e picco di crescita più breve, l'entità del picco di crescita ridotto, la maturazione scheletrica ritardata ma in accordo con la crescita staturale. Da prendere in considerazione anche la possibilità di un deficit di Gh parziale, caratterizzato anch'esso da crescita staturale ritardata ma armonica e da ritardo nell'eruzione dentaria.

Se le gonadotropine sono elevate siamo di fronte ad un problema gonadico: tale patogenesi rappresenta circa un quarto di tutte le amenorree primarie femminili. E' relativamente raro che una sindrome di Turner vera e propria giunga non diagnosticata fino all'epoca puberale, perché è di solito evidenziata dal deficit staturale. Molto più frequente è il riscontro in questa fascia di età di soggetti con mosaicismi del cromosoma X, che si caratterizzano per uno scarso sviluppo mammario con pubarca presente, o di altre forme di disgenesi gonadiche a cariotipo normale. In questi casi è fondamentale la ricerca di eventuale presenza di materiale genetico del cromosoma Y, in quando questo comporta un 12% di rischio di degenerazione neoplastica ed è indicazione ad una gonadectomia profilattica per via laparoscopica. Hanno un cariotipo 46 XY anche i soggetti con sindrome di Swyer, una disgenesia gonadica caratterizzata da regressione testicolare a livello embrionario, con scarso sviluppo del seno, ma pubarca presente. In questi soggetti è sempre indicata una rimozione per via laparoscopica dei residui gonadici precoce in quanto il rischio di degenerazione in gonadablastoma

o disgerminoma è presente anche in soggetti giovani [5].

Soprattutto nei casi di monosomia del cromosoma X, ma anche in mosaicismi o difetti con ampia perdita di materiale genetico deve essere attivato un iter diagnostico per mettere in luce le possibili comorbidità associate: soprattutto la malformazioni cardiache (aorta bicuspidale, coartazione aortica, dilatazione aortica), l'ipertensione arteriosa, le malformazioni renali, scoliosi e cifosi, la displasia ossea e dentaria, ipoacusia neurosensoriale o conduttiva da otiti medie ricorrenti, strabismo, il deficit di sensibilità all'insulina, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune, celiachia, alterazioni degli enzimi epatici[6].

La presenza di livelli di LH e Testosterone superiori alla norma è indicativo della sindrome di insensibilità completa agli androgeni (o sindrome di Morris). L'ipotrofia mammaria spiccata e l'ipoplasia vaginale avrebbero dovuto già orientare la diagnosi al momento dell'esame obiettivo. Nell'anamnesi di questi soggetti è frequente un intervento per ernia inguinale mono o bilaterale, con asportazione spesso di tessuto testicolare ectopico. Nel caso di persistenza delle gonadi è indicata la gonadectomia profilattica in fase peri o post-puberale.

Rientrano in questo capitolo anche:

i quadri correlati a deficit congenito dei recettori per l'FSH, un tempo indicati come sindrome dell'ovaio resistente. Caratteristiche sono la presenza di caratteri sessuali secondari abbastanza sviluppati e di microfollicoli di piccole dimensioni evidenziabili ecograficamente [7].

Molto più raro il deficit di recettori per l'LH che è caratterizzato da un incremento prevalente dei livelli plasmatici di LH.

le forme da deficit di 17 α -idrossilasi, difetto congenito poco presente da noi, più diffuso in Brasile, spesso combinato a deficit parziali di 17,20 liasi, che ha diverse espressioni fenotipiche: dal deficit puberale all'amenorrea secondaria, all'infertilità, caratterizzato da alta statura e da livelli plasmatici elevati di progesterone e gonadotropine con basse concentrazioni di 17OH progesterone e DHEAS; si può associare iperattività della via mineralcorticoide con ipokaliemia ed ipertensione.

i difetti di maturazione puberale secondari a galattosemia, che di solito associano problemi di crescita con intolleranza al latte a difficoltà verbali [8]

i quadri su patogenesi autoimmune. La diagnostica di queste forme non è semplice: caratteristico è il mancato sviluppo follicolare correlato prevalentemente alla riduzione delle cellule tecali. L'orientamento diagnostico si basa soprattutto sulla compresenza di altri anticorpi organo-specifici, in quanto raramente è possibile il dosaggio di anticorpi anti cellule steroide-produttrici. Se si associano anticorpi anti surrene siamo nel quadro della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 con deficit ovarico precoce, iposurrenalismo, ipoparatiroidismo e candidosi muco-cutanea. Il monitoraggio dei livelli di cortisolo nel tempo è pertanto fondamentale in tutti i soggetti con amenorrea primaria ipergonadotropa su base autoimmune.

le forme, sempre più frequenti, di tipo iatrogeno, correlate soprattutto alle terapie per neoplasie insorte in età infantile o peripuberale.

Prendiamo in considerazione gli esami diagnostici di secondo e terzo livello:

1) l'esecuzione di una RM della regione encefalica si pone in caso di iperprolattinemia o di ipogonadismo ipogonadotropo, in cui può evidenziare una patologia malformativa, come un idrocefalo ostruttivo [9] o tumorale che causa compressione delle strutture ipotalamo-ipofisarie.

Nel caso di sindrome di Kallmann può essere valutata la presenza o meno dei bulbi olfattivi.

2) un complemento della diagnostica endocrina può essere rappresentato dal test di stimolo con GnRH per la conferma diagnostica di un ritardo puberale costituzionale o, in qualche caso, di una sindrome dell'ovaio policistico. Non esistono però ad oggi standard internazionali riconosciuti del dosaggio ottimale e dei cut-off di risposta al releasing hormone. Orientativamente una risposta puberale corrisponde ad una dismissione rilevante (tendenzialmente ≥ 5 mUI/l) di LH a 30 minuti dal bolo di GnRH o a 3 ore dall'iniezione sottocute di GnRH analogo, superiore a quella di FSH. [10] Tale risposta è amplificata nel caso di sindrome dell'ovaio policistico.

Le novità più rilevanti della ricerca degli ultimi anni relativamente alla diagnostica differenziale delle amenorree primarie sono quelle della genetica molecolare che stanno evidenziando i vari geni coinvolti nello sviluppo puberale fisiologico e nelle sue patologie, ridefinendo molte

sindromi sulla base di alterazioni geniche specifiche e, infine, ponendo le basi per alcune esperienze di terapia genica [11]. L'esame citogenetico orientato dalla clinica è fondamentale in caso di ipogonadismo ipogonadotropo, di deficit ovarico prematuro associato o meno a gonadi disgenetiche, di sindrome di insensibilità completa agli androgeni, di forme secondarie a deficit enzimatici; rimandiamo ad alcune reviews specifiche presenti in letteratura per informazioni più dettagliate [12,13,14].

Linee di trattamento

Le indicazioni terapeutiche sono naturalmente correlate alla diagnosi di base.

Nei quadri di patologia tumorale o malformativa del sistema nervoso centrale è indicato un intervento neurochirurgico. Per i soggetti con sindrome di Rokitansky Kunster Hauser va scelto il trattamento più adeguato per la formazione di un canale vaginale tale da consentire l'attività sessuale, tramite metodo incruento, cioè con dilatatori progressivi o tramite tecnica chirurgica di creazione di una neovagina.

Nelle situazioni di ipogonadismo funzionale è solo il riequilibrio metabolico e nutrizionale che consente l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Questo spesso richiede una riduzione dei livelli di attività fisica nelle atlete e un percorso psicoterapico per i soggetti con disturbi del comportamento alimentare.

Nei soggetti in cui il ritardo puberale è secondario ad altre disendocrinopatie è il trattamento del disturbo di base che determina la maturazione puberale.

In tutte le situazioni in cui è opportuno iniziare una terapia ormonale per indurre o completare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari è importante mimare il più possibile la fisiologia della pubertà, utilizzando estrogeni inizialmente a bassissimo dosaggio con lento incremento nel tempo. Questo tipo di approccio facilita anche la progressione della crescita, l'acquisizione di massa ossea e lo sviluppo dell'utero. Possono essere utilizzati sia preparati per os che per via transcutanea: i primi sono associati a ridotti livelli di IGF-1, ma questo non sembra di fatto avere ripercussioni cliniche; i secondi hanno il vantaggio di evitare il metabolismo di primo passaggio epatico.

Sono stati proposti come schemi terapeutici per l'estrogenizzazione [15, 16,17]:

Etinilestradiolo 2 mcg per 6 mesi (cioè 1/5 della cpr presente in commercio); poi 4 mcg per 6 mesi; poi 6 mcg per 6 mesi; poi 10 mcg per 6 mesi ed infine 15 mcg per ulteriori 6 mesi

Estradiolo transdermico 7 mcg per 6 mesi poi 12.5 mcg (cioè 1/2 cerotto da 25 mcg) per 1 anno; poi 25 mcg per 1 anno ed infine 50 mcg per il terzo anno

Estradiolo percutaneo 0.1 mg per 1 anno; 0.2 mg per 1 anno; 0.5 mg per 1 anno (già esistente in commercio a tale dosaggio); 1 mg per 1 anno; 1.5 per 1 anno

L'effetto dell'estradiolo sulla velocità di crescita è dose-dipendente e si presume che quando si raggiunge il dosaggio di 10 mcg prevalga l'effetto maturativi degli estrogeni sulle cartila-

gini epifisarie. Ad un dosaggio compreso tra i 10 e i 15 mcg di etinilestradiolo o tra i 25 e i 35 mcg di estradiolo transdermico deve essere monitorato lo spessore endometriale ecograficamente per aggiungere un progestinico, di solito il diidrogesterone 10 mg al giorno per dodici giorni per promuovere lo sfaldamento delle mucose. Questo completamento terapeutico non è naturalmente indicato in caso di sindrome di insensibilità completa agli androgeni, in cui non è presente l'utero.

In alcuni casi può essere necessario utilizzare, a dosaggio adeguato, un progestinico antiandrogenico come il ciproterone acetato per ridurre i segni di iperandrogenismo.

Il trattamento va individualizzato in base a:

statura e associazione con eventuale trattamento con hGH

grado di sviluppo mammario al momento di inizio della terapia

eventuali comorbidità, soprattutto cardiovascolare per i soggetti con sindrome di Turner o con pregressi trattamenti antineoplastici

età sia anagrafica che ossea al momento della diagnosi

necessità di ottenere una mineralizzazione ossea sufficientemente rapida e deve essere monitorizzato nel tempo valutando la velocità di crescita, gli stadi di Tanner ogni 6 mesi; l'età ossea, l'ecografia pelvica e gli esami ematochimici ogni 12 mesi, associando controlli più approfonditi in caso di sindrome di Turner. Nelle ultime tappe della maturazione puberale è consigliata una densitometria ossea.

Successivamente va scelto un trattamento ormonale sostitutivo di mantenimento per mantenere livelli ottimali di trofismo dei genitali e dei tessuti estrogeno-dipendenti; dosaggi par-

ticolarmente elevati, superiori ai 100 mcg di estradiolo transdermico, sono stati proposti per soggetti con sindrome di Turner [18].

Bibliografia

1. Reyss A C, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D Le consensus de Rotterdam appliqué à l'adolescente : quels examens prescrire et comment les interpréter pour établir le diagnostic de SOPK ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 34: 341–346
2. Sedlmeyer IL, Palmert MR Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87(4) : 1613- 20
3. Rachmiel M, Kives S, Atenafu E, Hamilton J Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup ? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 162(6): 521-5
4. Dodè C, Hardelin JP Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009 17 :139-146
5. Ben Temime R, Chechia A, Attia L, Ghodbane I, Boudaya F, Makhlouf T, Koubaa A Swyer syndrome: a five case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009 ; 38(3) : 220-5
6. Morgan T Turner syndrome:diagnosis and management *Am Fam Physician* 2007; 76: 405-10
7. Nakamura Y, Maekawa R, Yamagata Y, Tamura I, Sugino N A novel mutation in exon8 of the follicle – stimulating hormone receptor in a woman with primary amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2008 24(12): 708-12
8. Berry GT Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1135:112-7
9. Brent K, Milsom S, Furneaux C Chronic hydrocephalus: a treatable cause of primary amenorrhea. *Br J Obstet Gynecol* 2007; 114: 901-3
10. Zevenhuijzen H, Keinar CJ, Crofton PM Diagnostic utility of a low-dose gonadotropin-releasing hormone test in the context of puberty disorders. *Horm Res* 2004 62(4): 168-76
11. Ghadami M, Salama SA, Khatoon N, Chilvers R, nagamani M, Chedrese PJ, Al-Hendy A Toward gene therapy of primary ovarian failure: adenovirus expressing human FSH receptor corrects the Finnish c566T mutation. *Mol Hum Reprod* 2008 14(1): 9-15

13. Bhangoo A, Jacobson-Dickman E The genetic of idiopathic hypogonadism: unravelling the biology of human sexual development. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009 6(3): 395-404
14. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J Autoimmun* 2009 33(1): 35-41
15. Choi JH, Kim GH, Seo EJ, Kim SH, Yoo HW Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008 21(6): 545-53
16. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E Nocturnal
17. application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. 2001 *J Clin Endocrinol Metab* 86:3039–3044
18. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I Use of percutaneous estrogen gel for induction of
19. puberty in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89(7): 3241-47
20. Hindmarsh PC How do you initiate oestrogen therapy in a girl that has not undergone
21. puberty? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 in press
22. Bondy CA Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner
23. Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92(1): 10-25

MANAGEMENT DEL DIABETE GESTAZIONALE

Herbert Valensise, Giulia Gagliardi, Francesco Altomare

Unità Organizzativa di Patologia Ostetrica

Università di Roma Tor Vergata

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma

Fisiopatologia del metabolismo in gravidanza

Introduzione

Il diabete gestazionale è definito come “ridotta tolleranza al glucosio di severità variabile con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza”. (1,2) Il diabete mellito gestazionale (GDM) ha una prevalenza del 3-10% e rappresenta circa il 90% di tutte le gravidanze complicate da diabete.

La gravidanza è caratterizzata da un complesso rimaneggiamento endocrino metabolico finalizzato a garantire il necessario apporto di nutrienti al feto e a preparare adeguatamente l'organismo materno al parto e alla lattazione. Nella gravidanza fisiologica si modifica il metabolismo del glucosio per favorire lo sviluppo nell'unità fetoplacentare. La richiesta insulinica in gravidanza aumenta del 30% e la sensibilità insulinica si riduce del 44% mentre il glucagone contribuisce poco allo stress diabetogeno della gravidanza. Le principali modificazioni metaboliche che si osservano in gravidanza si possono riassumere in un aumento della risposta cellulare, mediata nelle prime fasi della gravidanza da estrogeni e progesterone, una riduzione della sensibilità insulinica, un modesto aumento delle glicemie, soprattutto post prandiali ed una alterazione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi, dei trigliceridi, del coleste-

rolo e dei fosfolipidi mediata dall'ormone lattogeno placentare (hPL) (Fig. 1) (1).

L'insulino resistenza, che si manifesta, quindi, nella seconda metà della gestazione, fa della gravidanza una condizione diabetogena ed il Diabete Gestazionale (GDM) compare solo in concomitanza di fattori predisponenti di natura genetica e/o ambientale. Il GDM si associa ad un aumentato rischio di morbidità del feto e del neonato. Dalla scoperta dell'insulina che è avvenuta nel 1921, si è passati, infatti, da una mortalità perinatale pre-insulina del 5-30% all'attuale 8,9/1000. Per tale motivo, se adeguatamente trattata la gravidanza complicata da GDM presenta un tasso di mortalità perina-

METABOLISMO GLUCIDICO

Riduzione della sensibilità insulinica

Aumento della risposta β -cellulare

Modesto aumento delle glicemie postprandiali

METABOLISMO LIPIDICO

Alterazione dei livelli circolanti di FFA

Trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi

Formazione di corpi chetonici
("digiuno accelerato")

METABOLISMO PROTEICO

Diminuzione degli AA circolanti

Fig. 1 Modificazioni metaboliche

tale uguale a quello delle gravidanze fisiologiche. L'espletamento del parto è spesso seguito dalla normalizzazione della tolleranza glucidica, ma la comparsa del Diabete Gestazionale rappresenta una condizione ad elevato rischio per lo sviluppo di Diabete di tipo 2 negli anni successivi (1).

Metabolismo glucidico

La condizione di insulino-resistenza che si instaura con il progredire della gravidanza, più evidente a livello del tessuto muscolare e adiposo, è una condizione fisiologica finalizzata alla crescita fetale.

La minore utilizzazione del glucosio insulino-mediata da parte dell'organismo materno determina, infatti, una maggiore utilizzazione dei substrati lipidici a fini energetici e contemporaneamente garantisce al feto un maggiore apporto di carboidrati. Inoltre, la modesta ma più prolungata iperglicemia post-prandiale, che si sviluppa per effetto della minore sensibilità insulinica, favorisce il flusso di nutrienti dalla madre al feto. Nella gravidanza normale la glicemia basale rimane pressoché costante fino al terzo trimestre e l'intolleranza ai carboidrati si sviluppa solo quando la secrezione cellulare non è più sufficiente a compensare la resistenza insulinica periferica. (Fig. 2)

I meccanismi patogenetici del Diabete Gestazionale possono, quindi, ritenersi sovrapponibili a quelli del Diabete di tipo 2 e secondo alcuni autori il GDM potrebbe rappresentare una fase precoce del Diabete di tipo 2. Le variazioni della secrezione e dell'azione insulinica dipendono dalle alterazioni endocrine che accompagnano la gravidanza. (Fig. 3).

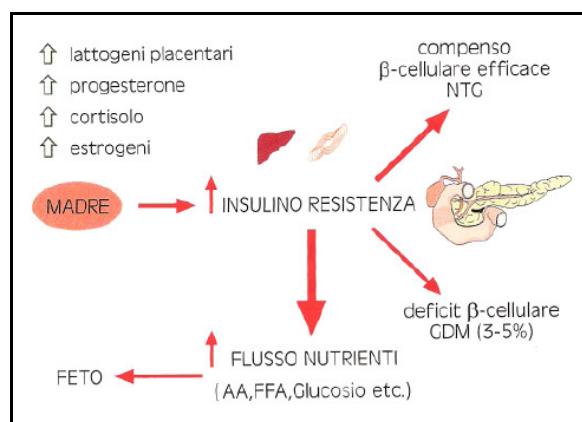


Fig. 2. Adattamenti metabolici materni e crescita fetale.

GLICEMIA	↓ Nello stato di digiuno ↑ In condizioni post-prandiali	
SECREZIONE INSULINICA		
□ A digiuno	↑ Gravidanza normale	↑ Diabete Gestazionale
□ Dopo carico glucidico		
1 ^a fase	↑↑ Gravidanza normale	↑ Diabete Gestazionale
2 ^a fase	↑ Gravidanza normale	↑ Diabete Gestazionale
INSULINO RESISTENZA	↑ Gravidanza normale	↑↑ Diabete Gestazionale
ORGANO BERSAGLIO	Tessuto muscolare	

Fig. 3. Effetti della gravidanza sul metabolismo del glucosio e dell'insulina

I cambiamenti della funzione β -cellulare avvengono in parallelo con lo sviluppo dell'unità feto-placentare e la produzione locale di ormoni quali la somatotropina corionica umana (HCS), il progesterone, il cortisolo e la prolattina. Questi ormoni sono in grado di indurre insulino-resistenza sia in vitro che in vivo (Fig.4) (1).

ESTROGENI	▲ concentrazione insulina ▲ legame insulinico
PROGESTERONE	▼ trasporto del glucosio ▼ legame insulinico ▼ soppressione neoglucogenesi epatica
CORTISOLO	▲ insulino resistenza ▼ fosforilazione del recettore insulinico ▼ IRS - 1
ORMONE LATTOGENO PLACENTARE (HPL, GH, PRL)	▼ sensibilità insulinica ▲ secrezione insulinica ▲ insulina sintesi ▲ utilizzazione ed ossidazione del glucosio ▲ metabolismo del cAMP ▲ numero delle β-cellule ▲ massa β-cellulare
LEPTINA	▲ insulino resistenza (?)
GLUCACONE	▲ insulino resistenza

Fig. 4. Ormoni associati con le variazioni della secrezione ed azione insulinica in gravidanza

Metabolismo lipidico

Le modificazioni metaboliche a livello del fegato e del tessuto adiposo determinano variazioni delle concentrazioni di trigliceridi, acidi grassi, colesterolo e fosfolipidi. Ad un'iniziale riduzione nelle prime otto settimane segue un aumento di trigliceridi, acidi grassi, colesterolo, lipoproteine e fosfolipidi.

Queste alterazioni sono dovute a due specifici meccanismi: l'aumentata sintesi epatica delle lipoproteine VLDL ricche in trigliceridi e la ridotta rimozione delle stesse, riconducibili rispettivamente all'effetto degli estrogeni esercitato sul fegato e alla bassa attività della lipoproteinlipasi e della lipasi epatica dovuta all'insulino-resistenza.

La presenza di GDM induce uno stato di dislipidemia coerente con lo stato di insulino-resistenza; le donne con GDM presentano

elevate concentrazioni di trigliceridi e valori più bassi di colesterolo HDL rispetto alle gravide normotolleranti. Gli acidi grassi, derivati dai trigliceridi, attraversando la placenta possono contribuire alla macrosomia (1).

Metabolismo proteico

Le alterazioni a carico del metabolismo proteico si manifestano in gravidanza con una diminuzione degli aminoacidi circolanti, sia nella condizione di digiuno che nello

stato post-prandiale. L'ipoaminoacidemia a digiuno è secondaria all'aumentata neoglucogenesi epatica, mentre l'ipoaminoacidemia postprandiale sembra conseguire ad un'accelerata utilizzazione materna e fetale, nonché ad alterazioni del volume di distribuzione. La minore utilizzazione di aminoacidi a scopo energetico, li rende disponibili per la sintesi tissutale materna, giustificata dalle modificazioni che intervengono a livello di vari organi (utero, mammelle, tessuto adiposo, fluidi extracellulari, etc.) e trasferiti al feto per le sue esigenze strutturali e nutritive (1).

Alterazioni metaboliche materne e morbidità neonatale

Numerose sono ormai le evidenze che dimostrano come l'aumento della glicemia materna comporti un aumentato rischio di morbidità del feto e del neonato e ciò è probabilmente lo conseguenza dell'iperinsulinemia fetale indotta

da un eccesso di glucosio materno. Il passaggio transplacentare di glucosio determina infatti iperglicemia fetale, iperinsulinemia compensatoria con conseguente eccessivo sviluppo dei tessuti insulinosensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, epatico, isolocti di Langherans), crescita fetale accelerata e quindi macrosomia e, dopo resezione del cordone ombelicale, ipoglicemia neonatale. La riduzione della morbidità fetale si ottiene pertanto attraverso la normalizzazione della glicemia materna, con il raggiungimento di valori glicemici prossimi alla normoglicemia. A tal fine le raccomandazioni finali del "IV" Workshop-Conference on GDM" hanno fissato a 95 mg/dl l'obiettivo della glicemia a digiuno e a 140 mg/dl per la glicemia post prandiale. Probabilmente questi valori saranno rivisti quando importanti trials internazionali attualmente in corso saranno conclusi (1).

Complicanze del diabete gestazionale

Le complicanze fetali più frequenti nel diabete mellito gestazionale sono:

- La morte intrauterina
- La macrosomia
- La Sindrome da Distress Respiratorio
- L'ipoglicemia neonatale
- L'iperbilirubinemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesemia

Le complicanze materne, invece, sono un'aumentata incidenza di tagli cesarei (30% vs 17%) e di ipertensione (17% vs 12%), di parto pretermine e di infezioni genito-urinarie. (3) A lungo termine, il GDM è associato con diabete nella madre e diabete ed obesità nel

bambino. (4, 5, 6, 7) Il grado di intolleranza al glucosio che non ha effetti sugli esiti della gravidanza è sconosciuto.

Morte intrauterina

La morte intrauterina rappresenta la più temibile complicanza del diabete gestazionale. Tale evento avverso è più frequente dopo la 36^a settimana. Il tasso di mortalità perinatale è più alto nelle pz con GDM (8,9/1000) rispetto a quello delle pz non diabetiche (5,5/1000). Le cause che possono intervenire nel determinismo di una tale complicanza sono la preeclampsia, un diabete gestazionale scompensato con macrosomia e polidramnios, la trombofilia ereditaria e le malformazioni congenite. Spesso la causa è sconosciuta: si ipotizza un ruolo importante della ipossia cronica intrauterina. I fattori che contribuiscono all'asfissia intrauterina sono: 1) la vasculopatia diabetica o preeclampsia con rallentamento della crescita fetale; 2) la chetoacidosi diabetica per l'istaurarsi di ipovolemia ed ipotensione dovuta alla disidratazione; 3) l'iperglicemia o 4) l'iperinsulinemia fetale che aumenta il tasso metabolico fetale.

Macrosomia

La macrosomia è definita come peso alla nascita superiore a 4000-4500 kg o superiore al 90° percentile (LGA), ha una incidenza del 12-20,6% nel GDM (vs 7,6% nelle donne non diabetiche) e presenta un aumentato rischio di distocia di spalla, di traumi alla nascita, di asfissia da crescita sproporzionata del tronco e delle spalle e quindi una maggiore incidenza di taglio cesareo.

L'aspetto pletorico dei neonati di madre diabetica non è dovuto all'edema ma all'eccesso di tessuto adiposo. Un ruolo importante nell'eccessiva crescita fetale è giocato dall'iperinsulinemia e dalla iperglicemia. Infatti se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 109 e 140 mg/dl, l'incidenza di feti macrosomi è 22% (8) mentre se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 105 e 121, l'incidenza è 11% (9).

Sindrome da distress respiratorio

La sindrome da distress respiratorio ha una prevalenza inferiore al 5% nei nati oltre le 36 settimane, 15-30% nei nati tra 28-36 settimane, 60-80% nei nati con età gestazionale inferiore a 28 settimane. Nel GDM è del 3,42%. Le cause di s. da distress respiratorio sono:

1. Deficit surfactante (0,95 %)
 2. Tachipnea transitoria (0,95 %)
 3. Cardiomiopatia ipertrofica (0,76 %)
 4. Polmonite (0,38 %)
 5. Policitemia (0,19 %)
 6. S. da aspirazione di meconio (0,19%)
- (10).

Il controllo glicemico e la sorveglianza preparto fino all'avvenuta maturazione polmonare hanno permesso di ridurre l'incidenza della SRD. L'esatto meccanismo con cui il diabete materno influenza la maturazione polmonare rimane sconosciuto. Il ritardo della maturazione polmonare sembra dovuto all'effetto dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia sulla biosintesi del surfactante; infatti l'insulina inibisce la sintesi della fosfatidilcolina facilitata dagli steroidi. Il rischio di sviluppare SRD per i

figli di madre diabetica è 6 volte maggiore rispetto ai figli di madre non diabetica.

Ipoglicemia neonatale

L'incidenza è del 18-49%. È definita come una glicemia inferiore a 40 mg/dl durante le prime 12 ore dal parto. I fattori determinanti sono sia il controllo glicemico materno durante la seconda metà della gravidanza sia il controllo glicemico materno durante il travaglio ed il parto. Se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 105 e 121 mg/dl, il 49% dei neonati presenta ipoglicemia (9), se uguale a 70 mg/dl l'ipoglicemia si verifica nel 15% dei casi (11).

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

Premessa

Un Diabete Gestazionale non adeguatamente trattato comporta rischi rilevanti sia sul versante materno (complicazioni ipertensive, più frequente necessità di ricorso al T.C., etc.), che su quello fetale e neonatale (incidenza aumentata non solo di macrosomia, ma anche di altre complicazioni conseguenti ad iperinsulinizzazione in utero quali iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia).

In considerazione di queste possibili conseguenze sull'esito della gravidanza, la diagnosi di Diabete Gestazionale (GDM) rappresenta una questione di notevole rilevanza, non solo per lo specialista, ma anche per quelle figure professionali (medico di medicina generale, ginecologo, etc.) che si occupano quotidianamente della salute della gestante. Oltre a que-

sto, la frequente evoluzione materna verso forme di Diabete Mellito di tipo 2 negli anni successivi a una gestazione complicata da GDM, fa della diagnosi di alterata tolleranza glucidica in gravidanza una importante occasione di prevenzione secondaria, o addirittura primaria, della malattia diabetica, che da sola giustificerebbe il ricorso a programmi estesi di screening.

Questa esigenza si scontra, purtroppo, con la mancanza di chiarezza sui procedimenti da seguire: nel campo dei rapporti fra diabete e gravidanza, quello della diagnosi del GDM è sempre stato un argomento estremamente controverso: a tutt'oggi non siamo ancora giunti ad una definizione precisa ed inequivocabile delle principali questioni sul tappeto.

Una questione preliminare riguarda l'estensione della popolazione da indagare: mentre per anni le principali istituzioni scientifiche, a livello sia italiano che internazionale, hanno sostenuto l'opportunità di uno screening universale, cioè esteso alla totalità delle donne in gravidanza, più

recentemente si è fatto strada un orientamento più restrittivo, tendente a limitare l'indagine ai soli soggetti appartenenti a categorie "a rischio".

La posizione attualmente raccomandata, emersa dal "IV° Workshop-Conference on GDM" di Chicago del 1997, basata su una stratificazione del rischio (tabella 2), si può, in effetti, considerare di compromesso, e consiste nell'escludere dallo screening solo le gestanti considerate a basso rischio, in quanto presentanti tutte queste caratteristiche:

1. appartenenza ad etnie a bassa prevalenza di GDM
 2. non familiarità diabetica nei parenti di primo grado
 3. età < 25 anni
 4. peso normale prima della gravidanza
 5. assenza di storia personale di anomalie del metabolismo glucidico
 6. assenza di anamnesi ostetrica sfavorevole
- Al di fuori di queste categorie (peraltro numericamente poco rappresentate nella realtà italiana) rimane comunque l'indicazione ad un'indagine diagnostica su larga scala (1).

Nella tabella 2 vengono elencati i fattori di rischio per GDM utili per la prescrizione o meno dei test diagnostici. Si definisce ad alto rischio la presenza di un fattore evidenziato* o la concomitanza di due o più fattori.

Per quanto concerne le modalità di diagnosi, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttive principali: da un lato quella originaria di O'Sullivan del 1964, poi accettata dal NDDG, e dalle prime tre edizioni della "International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus", tenutesi a Chicago negli anni 1980, 1985 e 1991, dall'altro quella proposta dall'OMS nel 1985. La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti, l'ultimo dei quali, ad opera di M. Carpenter e D. Coustan, ha avuto una larghissima applicazione negli USA e nel nostro Paese, essendo stata fatta propria tanto dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) che dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO); l'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole

Dati personali	Precedenti ostetrici	Gravidanza attuale
• Età materna > 30 anni • Età materna > 40 anni* • BMI > 26 kg/m² o peso pregravidico > 90 kg • Familiarità per diabete m.* • Razza	• Pregresso GDM* (R.R.: 33-50%) • Multiparità • Macrosomia* • Polidramnios • Morte intrauterina • Malformazione fetale • Preeclampsia • Aborto ripetuto • Parto prematuro	• Eccessivo incremento ponderale • Macrosomia* • Polidramnios* • Malformazione fetale • Glicosuria e/o chetonuria • Infezioni recidivanti del tratto genito urinario

Tabella 2. Fattori di rischio per GDM.

diffusione, essendo stata, tra l'altro, recepita nelle sue linee essenziali anche dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD).

A fronte di questa situazione, un tentativo di sintesi è stato effettuato al IV° Workshop-Conference on GDM di Chicago del 1997; la posizione emersa in quella sede, successivamente fatta propria dalla ADA, non è più stata ridiscussa in occasione del V° Workshop del novembre 2005; ad essa si continua pertanto a fare riferimento, in attesa dei risultati di un grande studio internazionale. (HAPO STUDY), dal quale si attende un'indicazione definitiva sulla strategia diagnostica da seguire (1).

Diagnosi in 2 fasi o in fase unica

Questa questione è, in realtà, difficilmente scindibile da quella della scelta del test diagnostico: nel campo del GDM, in effetti, l'utilizzazione di un test piuttosto che di un altro comporta anche una diversa strategia diagnostica.

In generale, il presupposto di un procedimento in 2 fasi successive è di utilizzare un primo test (ad alta sensibilità, ma non necessariamente ad alta specificità) in grado di ridurre il ricorso al test diagnostico (solitamente più lungo, complesso e costoso), limitandone l'applicazione solamente su popolazioni a rischio aumentato di malattia. D'altra parte il procedimento in 2 fasi è più indaginoso, nei casi positivi ritarda i tempi di diagnosi e, conseguentemente, di inizio della terapia.

La scelta fra una di queste due strategie dipende da diversi fattori, di tipo epidemiologico e organizzativo: la dimensione della popolazione indagata (e qui si inserisce la questione dello screening mirato o universale), la prevalenza stimata della malattia al suo interno, la complessità e i costi relativi dei test a disposizione per lo screening e per lo diagnosi.

È chiaro che, in presenza di un test diagnostico validato, rapido, non invasivo, poco costoso, il problema sarebbe risolto a favore della fase unica, e questa sembra effettivamente lo scelta verso la quale ci si sta orientando (1). Considerato che il 73,7% delle donne con alterato OGTT ed il 62,5% delle donne diabetiche non presentano fattori di rischio, lo screening universale sembra essere la via migliore per identificare le pazienti e prevenire gli esiti ostetrici e neonatali avversi (12). La valutazione per il GDM in donne ad alto o basso rischio si effettua secondo 2 modalità:

1. Effettuare il OGTT senza un precedente test di screening se la pz è ad alto rischio (Procedimento in fase unica).
2. Effettuare uno screening iniziale con il GCT e, se positivo, il OGTT (13) (Procedimento in 2 fasi).

Escludere dallo screening le pazienti a basso rischio (età < 25 anni, razza bianca, BMI < 25 kg/m², no familiarità, no pregresso GDM, no complicanze ostetriche solitamente associate al GDM) comporta la mancata diagnosi di solo il 3% delle donne con GDM. Inoltre le pazienti a basso rischio costituiscono solo il 10% della popolazione generale (14). Per il momento, tuttavia, bisogna confrontarsi con le due ipotesi in campo.

Procedimento in 2 fasi

Test di screening

Nell'ipotesi di un iter diagnostico in 2 fasi, fra le diverse metodiche di screening prese in esame, quella rappresentata dal carico orale di glucosio con 50 g (GCT), si è dimostrata lo più

affidabile. Altri criteri esaminati sono stati lo valutazione dei fattori di rischio, le Fruttosamine, lo HbA1c, la glicemia a digiuno; nessuno di questi ha tuttavia dimostrato sufficienti sensibilità e specificità per poter essere proposto come alternativa valida al GCT.

Le modalità di esecuzione del test sono riportate nella Tabella 3.

L'epoca raccomandata è tra la 24^a e la 28^a settimana di gravidanza, con l'esclusione dei soggetti "a rischio", per i quali il test va eseguito non appena possibile. Per quanto riguarda

DIETA	libera
ORARIO	indifferente (?)
CARICO	50 g glucosio disciolto in acqua 200 ml, da ingerire in 5'
PRELIEVO	venoso dopo 60'
DOSAGGIO	su plasma con metodo enzimatico
COMPORTAMENTO	durante il test di posizione seduta – non fumo

Tabella 3. GTC 50 gr. Modalità di esecuzione.

l'orario, è da segnalare che, se a livello internazionale la relazione con i pasti non è considerata determinante, nel nostro paese, per considerazioni di riproducibilità e di precisione, si è scelto di mantenere la raccomandazione ad eseguire il test al mattino a digiuno.

Si sottolinea come la glicemia vada dosata su plasma venoso, in laboratorio, con metodiche enzimatiche; per quanto periodicamente riproposto per i suoi potenziali vantaggi di praticità

ed economicità, l'uso dei glucometri non è attualmente accettato.

Se non sembrano esserci alternative al GCT come metodico di screening, anche sul cut off ottimale di questo test c'è oggi un sostanziale accordo su una glicemia di 140 mg/dl dopo 60': questo livello avrebbe, secondo Carr, una sensibilità del 79% e una specificità del 87% (1).

b. Test diagnostico

Come detto più sopra, riguardo al test da utilizzare per la diagnosi di GDM, per anni si è stati di fronte all'alternativa fra il carico di glucosio con 100 g (secondo O'Sullivan), e quello con 75 g (secondo l'OMS).

Il lavoro di O'Sullivan del 1964 coinvolse una casistica di 752 donne non selezionate, sottoposte ad un carico orale di 100 g di glucosio. Il test prevedeva un dosaggio della glicemia su sangue intero ogni ora per 3 ore. I limiti diagnostici vennero stabiliti dagli autori con un criterio statistico, a 2 DS oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di DM nella madre (per fare questo venne esaminato retrospettivamente una seconda casistica di 1013 donne, testate durante la gravidanza e poi seguite per 5-10 anni dopo il parto). Si decise di richiedere, per la diagnosi, che almeno 2 valori fossero uguali o superiori ai livelli soglia, così da ridurre al minimo il rischio di un risultato falsamente positivo per errori di laboratorio o per anomalie di assorbimento del carico di glucosio. La prevalenza, con questi criteri, risultò di circa il 2%. È da notare quindi che, in origine, la validazio-

ne di questi criteri diagnostici proveniva non dal loro valore predittivo di un esito sfavorevole (ostetrico o perinatale) della gravidanza ma dalla successiva evoluzione della madre verso un Diabete Mellito conclamato. Osservazioni successive di O'Sullivan dimostrarono, però, che il set di criteri proposto erano anche in grado di individuare un gruppo di gestanti caratterizzato da più elevata mortalità perinatale. Quindi una sorta di validazione "a posteriori" veniva trovata anche in relazione ai rischi per la gravidanza in corso.

Questo set di criteri, subito largamente applicato negli USA e in altri paesi, fu modificato una prima volta nel 1979 dal NDDG, aumentando i singoli cut off di circa il 15%, per tenere conto delle modificazioni intervenute nelle pratiche di laboratorio per quanto riguarda la determinazione della glicemia, passato ovunque dal dosaggio su sangue intero a quello su plasma.

Un'altra modificazione venne apportata nel 1982 da Carpenter e Coustan, adattando ancora i criteri originari di O'Sullivan considerando il cambiamento non più solo del substrato, ma anche delle metodiche di laboratorio, con il passaggio a metodi enzimatici specifici. Si eliminava così una sovrastima di circa 5 mg/dl, dovuta alla non completa eliminazione di sostanze riducenti diverse dal glucosio. Questo adattamento è stato accettato a livello internazionale a partire dal IV° Workshop-Conference di Chicago del 1997, ed è tuttora considerato valido.

L'adozione dei criteri di Carpenter e Coustan, meno elevati e quindi più restrittivi, comporta inevitabilmente una maggiore prevalenza del

GDM, ora calcolata intorno al 5%. In questo modo vengono infatti ad essere classificate come francamente patologiche anche fasce di popolazione caratterizzate da un' alterazione metabolica di modesta entità, che con i criteri precedentemente in uso sarebbero state considerate normali o "borderline" (1). Nella tabella 4 sono riportati i valori di riferimento secondo i diversi Autori (15). I valori di riferimento più utilizzati sono quelli di Carpenter e Coustan. Le modalità di esecuzione del test, riportate schematicamente nella tabella 5, sono le stesse per il test con 100 g e per quello con 75 g (tranne ovviamente per l'entità del carico di

che in gravidanza gli stessi criteri utilizzati nella popolazione generale.

Il test consiste quindi in un carico orale di glucosio di 75 g (non più di 100 g), con determinazione della glicemia a digiuno e alla 2^a ora. La diagnosi di GDM si pone con un solo punto uguale o superiore ai valori soglia (126 mg/dl a digiuno, 200 mg/dl al tempo 120'); tuttavia il valore di 140 alla 2^a ora, indicativo di IGT fuori dalla gravidanza, sarebbe in gravidanza da interpretare come significativo di alterata tolleranza glucidica e quindi da trattare alla stessa stregua del GDM.

Tab. 4. Valori di riferimento per la diagnosi di GDM (15)

	Carico	Digiuno	60'	120'	180'	Campione
NDDG*	100 g	105	190	165	145	Plasma
Carpenter	100 g	95	180	155	140	Plasma
Sacks	100 g	96	172	152	131	Plasma
O'Sullivan	100 g	90	165	145	125	Sangue intero
OMS	75 g	126		200		Plasma

* National Diabetes Data Group

DIETA	almeno 150 g CHO/die per 3 gg
ORARIO	al mattino dopo 14 h di digiuno
CARICO	75 o 100 g di glucosio sciolti in acqua 400 ml, da ingerire in 5'
PRELIEVO	venoso basale, dopo ogni ora per 2-3 ore
DOSAGGIO	su plasma con metodo enzimatico
COMPORTAMENTO	durante il test di posizione seduta – non fumo

Tabella 5. OGTT 75 e 100 g. modalità di esecuzione.

glucosio).

Il secondo tipo di approccio (che si identifica per buona parte con lo scelta della diagnosi in unica fase), è riconducibile alla posizione dell'OMS, che nel 1985 propose di utilizzare an-

L'adozione di questi criteri comporterebbe, in realtà, un aumento di prevalenza rispetto sia ai criteri NDDG che a quelli di Carpenter e Coustan. A parte ciò, il difetto fondamentale imputato a questa proposta è quello di essere stata

automaticamente ripresa e trasportata da una realtà diversa, quale quella dello stato extra-gravidanza, senza una validazione relativa all'outcome perinatale o all'occorrenza di DM post-parto.

Partendo ancora dal presupposto di dare la preferenza al carico di 75 g, così da consentire un confronto con i test effettuati fuori dalla gravidanza, altri set di criteri sono stati proposti, calcolati sempre su base statistica, successivamente alla proposta OMS. In questo ambito va citata la proposta di David Sacks del 1995, derivata da una casistica molto ampia (3505 gestanti non selezionate, con elevata percentuale di soggetti a rischio), dove i cut off sono stati calcolati come $m + 2 \text{ DS}$. Anche questi ultimi criteri hanno avuto scarsa applicazione, ma l'importanza dello studio è consistita nel fatto che proprio su questi dati sono stati elaborati i criteri proposti dal IV° Workshop, assestandosi però su valori leggermente inferiori, fissati a 1.5 DS oltre la media. Un modesto adattamento del valore alla 2ª ora ha poi permesso di giungere a un set di parametri del tutto sovrapponibile a quello che Carpenter e Coustan avevano indicato per il test con 100 g. La proposta attualmente più autorevole è quindi di basare la diagnosi di GDM su un test da carico di glucosio da 75 g o da 100 g di glucosio, nel primo caso limitando i prelievi alla 2ª ora, altrimenti proseguendo fino ai 180', utilizzando comunque gli stessi parametri di riferimento e richiedendo almeno 2 punti uguali o superiori ai cut off per la diagnosi di GDM (tabella 3). Si pone, invece, la diagnosi di «ridotta tolleranza al glucosio gestazionale» (IGGT)

(Impaired gestational glucose tolerance) se è anormale solo 1 valore.

I limiti di questa impostazione sono evidenti, e consistono nella persistenza di una eterogeneità di metodiche che si sperava invece potesse finalmente essere eliminata. Non viene superata, infatti quella difficoltà nel confronto dei risultati ottenuti dai diversi gruppi attivi nel campo del GDM, che ha caratterizzato negativamente l'attività scientifica in questi ultimi anni. È molto probabile che una soluzione a questo "impasse", con la definitiva individuazione di metodiche diagnostiche non contestabili in quanto effettivamente validate sull'esito materno e fetale, possa venire dagli studi internazionali attualmente in corso (1).

Altre questioni aperte

Livelli glicemici di per sé diagnostici (al di fuori di un test da carico)

Il recente aggiornamento dei criteri generali di diagnosi per il Diabete Mellito, proposto dall'ADA nel 1997 e successivamente fatto proprio anche dall'OMS, ha individuato come diagnostici valori di glicemia su plasma di 126 mg/dl a digiuno e di 200 mg/dl random nel corso della giornata (purché confermati); gli stessi limiti sono ritenuti validi per lo stato di gravidanza. Questa posizione ha rettificato quindi l'impostazione precedente riguardante la donna gravida che fissava a 140 mg/dl (130 mg/dl in Italia) il cut off diagnostico a digiuno; nessun cambiamento è stato invece necessario per la glicemia random, dove era già riconosciuta una soglia a 200 mg/dl (1).

Diagnosi basata sul solo GCT

Da più parti, in passato, sono state avanzate proposte di riconoscere un risultato del GCT 50 g da considerare automaticamente diagnostico di GDM, senza necessità di test di convalida. Si può ricordare la posizione di Carpenter e Coustan, che individuavano una soglia di 182 mg/dl, superata la quale un eventuale OGTT diagnostico era destinato a risultare positivo nel 95% dei casi; analogamente altri Autori hanno proposto, negli anni successivi, cut off variabili da 180 mg a 185 mg/dl, caratterizzati da elevati livelli di specificità.

Anche su questo punto manca, al momento, una posizione univoca a livello internazionale; in attesa di dati validati, pare comunque giustificata l'individuazione di un livello immediatamente diagnostico anche per il carico ridotto di 50 g, attestandosi su valori glicemici di sicurezza: in tal senso il Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" della SID ha dato indicazione di mantenere il cut off di 198 mg/dl già precedentemente indicato, sulla base delle posizioni di Ramus e Kitzmiller (1).

Conclusioni

Le considerazioni espone nei paragrafi precedenti evidenziano come persista, nel campo della diagnostica del GDM, una situazione di provvisorietà, che non permette di individuare un modello di iter diagnostico unanimemente riconosciuto a livello internazionale. In attesa di nuove evidenze, che consentano scelte chiare sulle principali questioni rimaste in discussione, si può riassumere lo "stato dell'arte" sul-

l'argomento rifacendosi sostanzialmente a quanto emerso dal IV° Workshop.

Nella Fig. 5 è riportato l'iter semplificato, al momento raccomandato dal Gruppo di Studio SID "Diabete e Gravidanza" (1).

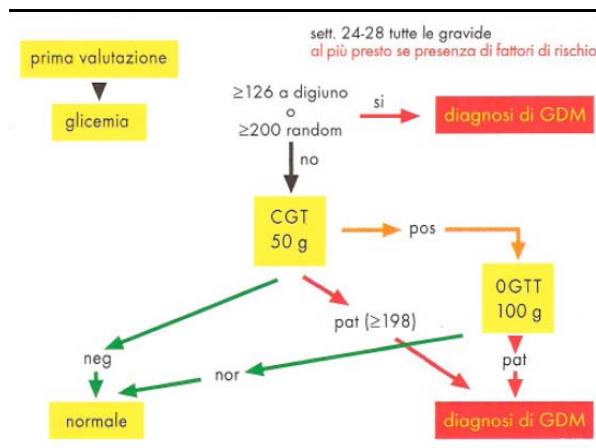


Fig. 5. Iter diagnostico del GDM

Il monitoraggio metabolico

La diagnosi di Diabete Gestazionale (GDM) dà il via a un percorso assistenziale strutturato che ha l'obiettivo di gestire le varie fasi della gravidanza. Il monitoraggio metabolico rappresenta una parte importante di questo percorso e si basa su un lavoro multidisciplinare, dove il team diabetologico (diabetologo, infermiere e dietista) si deve strettamente collegare con quello ostetrico (ginecologo, ostetrica e infermiera) e con il neonatologo.

Al centro di questa équipe pluridisciplinare si pone la paziente ed il partner: senza il loro coinvolgimento, tutto il lavoro del team è destinato a fallire.

Le varie fasi di questo profilo assistenziale sono raffigurate nella Fig. 6 (1).

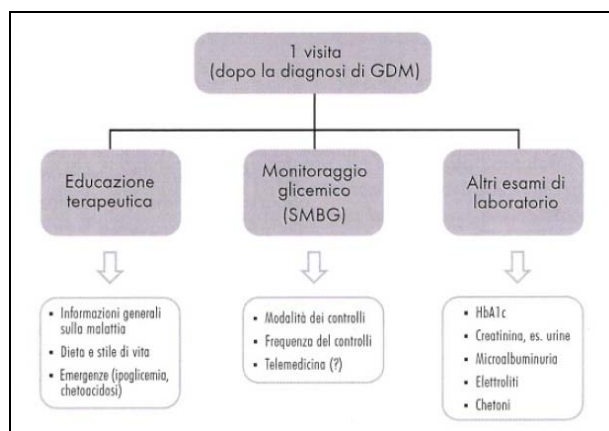


Fig.6 Profilo assistenziale del monitoraggio metabolico in gravidanza

L'educazione terapeutica

La fase iniziale del monitoraggio della donna con GDM inizia al momento della prima visita, dopo la diagnosi della malattia, con un approccio di tipo educativo. La corretta impostazione di questo primo contatto fra la donna e l'équipe diabetologia è importante, perché serve a fornire un sostegno psicologico alla gravida che si trova improvvisamente di fronte ad una diagnosi che la preoccupa, per i possibili risvolti negativi che può avere soprattutto nei confronti del feto.

Il team diabetologico ha il compito di rassicurarla e di fornirle informazioni sulla malattia, sulla corretta alimentazione e sui necessari cambiamenti dello stile di vita. Durante questo colloquio di educazione terapeutica individualizzata, si forniranno alla paziente le nozioni necessarie per fronteggiare le eventuali emergenze legate alla malattia, quali l'ipoglicemia e la chetoacidosi.

L'ipoglicemia in gravidanza può essere dovuta alla presenza dell'emesi (nel primo trimestre)

e, più frequentemente, ad una non corretta alimentazione, spesso causata da diete che sono eccessivamente ipocaloriche per le esigenze nutrizionali della gravidanza.

Non esistono in letteratura evidenze certe di un possibile rischio teratogeno o di eventuali danni al sistema nervoso centrale dovuti all'ipoglicemia. Più importanti sono certamente i pericoli che l'ipoglicemia può recare alla donna, anche perché la gravidanza facilita ed aggrava la comparsa di tali episodi. È necessario, quindi, dedicare una parte del lavoro del team diabetologico ad approfondire, con la donna ed il partner, le tematiche che riguardano il riconoscimento e il trattamento dell'ipoglicemia, allo scopo di rendere la coppia autonoma nel gestire questa emergenza.

Anche la chetoacidosi rappresenta una temibile emergenza della gravidanza e deve essere prontamente diagnosticata, anche per evitare danni importanti al feto. Infatti, numerosi dati sperimentali e osservazionali hanno chiaramente dimostrato l'associazione esistente fra elevati livelli di chetoni e rischio teratogeno e/o di mortalità fetale.

La chetoacidosi è frequente soprattutto nelle donne con Diabete Pregestazionale, ma può comparire anche nel GDM, specie in presenza di fattori di rischio, quali il vomito protratto, le infezioni ricorrenti o una non corretta alimentazione, con eccessiva riduzione della quota dei carboidrati.

Nel programma educativo della prima visita, il team diabetologico dovrà considerare la necessità di informare la donna ed il partner sulla eventualità della comparsa di episodi di

chetoacidosi durante la gravidanza e dovrà addestrare la paziente ad un regolare controllo della chetonuria e/o chetonemia, specie quando i valori glicemici superano i 200 mg/dl (1).

L'automonitoraggio glicemico (SMBG)

La seconda fase dell'approccio educativo riguarda, l'automonitoraggio glicemico. Alle pazienti viene insegnato l'autocontrollo glicemico mediante strisce reattive e reflettometri per il dosaggio della glicemia a domicilio. L'obiettivo è quello di permettere alla paziente di essere in grado di eseguire correttamente la determinazione della glicemia e di riportare i valori glicemici nell'apposito diario. Inoltre, la donna dovrà anche imparare ad intraprendere i comportamenti opportuni per ridurre le oscillazioni glicemiche, attraverso il ricorso a modificazioni delle abitudini alimentari e/o alla somministrazione di insulina. Il mantenimento di uno stretto controllo glicemico, infatti, è fondamentale per una normale crescita del feto e vi è un sostanziale accordo fra le società scientifiche sui target glicemici da mantenere durante la gravidanza (Figura 7).

Particolare attenzione deve essere posta alle escursioni glicemiche post-prandiali, specie a quelle dopo 1 ora dal pasto, che sembrano maggiormente influenzare la crescita fetale. Il ricorso alla terapia insulinica è necessario quando i livelli glicemici superano i target consigliati, nonostante un corretto approccio nutrizionale da parte della paziente.

La frequenza dell'esecuzione dei profili glicemici è legata alla stabilità del compenso metabolico: solitamente è consigliabile far effettua-

re, durante la prima settimana, 4-6 determinazioni al giorno ($\frac{1}{2}$ ora prima e 2 ore dopo i pasti principali).

In seguito il numero dei controlli potrà variare in rapporto alla bontà del compenso metabolico. Se i valori di glicemia sono normali si continua solo con la dieta.

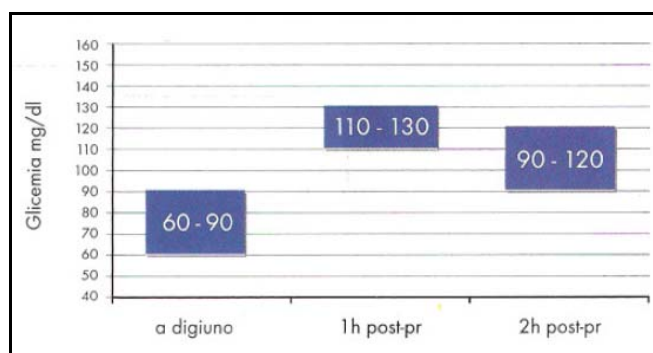


Fig. 7. Target glicemici in gravidanza (mg/dl)

	Colazione		Pranzo		Cena		Bed-time
	pre	post	pre	post	pre	post	
Lunedì	X	X					
Martedì	X			X			
Mercoledì	X					X	
Giovedì	X	X		X		X	
Venerdì	X	X					
Sabato	X						
Domenica	X	X		X		X	

Figura 8. Schema a scacchiera per il monitoraggio glicemico del GDM

sibile far eseguire dei profili glicemici "a scacchiera" (Fig. 8): si tratta di un utile approccio, che permette di monitorare i vari momenti della

giornata, senza far ricorso ad un numero eccessivo di determinazioni glicemiche.

Invece, se i valori di glicemia sono anormali alla dieta si associa l'insulina.

Nelle gravide in trattamento insulinico, è necessario incrementare il numero dei controlli glicemici fino a 6-8 volte al giorno (a digiuno, pre e postprandiale e, se necessario, bedtime e durante la notte) eventualmente ricorrendo al ricovero ospedaliero (1).

Altri esami di laboratorio

La diagnostica di laboratorio, per un completo inquadramento della paziente, comprende (Fig. 9):

- il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c), che in gravidanza deve essere eseguita mensilmente e i cui valori debbono essere mantenuti entro il range della normalità. Invece, per quanto concerne la determinazione della fruttosamina, si ritiene che questo parametro sia poco utile ed attendibile, probabilmente perché i suoi livelli sono influenzati dal-

l'emodiluizione, frequente in gravidanza. Per una migliore attendibilità del test è consigliabile tener conto dei livelli delle proteine ematiche della paziente

- la valutazione della funzionalità renale comprende i dosaggi della creatininemia, della microalbuminuria e l'esame delle urine. Tali controlli sono necessari nelle donne con GDM, proprio per il frequente riscontro di ipertensione in gravidanza o di preeclampsia
- come sottolineato in precedenza, un importante parametro da monitorare è il livello di chetoni urinari o ematici (Fig. 9). La determinazione andrà effettuata quotidianamente a digiuno sulle urine del mattino: una chetonuria in questa fascia oraria, se non accompagnata da valori glicemici elevati, può infatti essere indicativa di uno scorretto approccio alimentare, con assunzione insufficiente di carboidrati nelle ore serali. Diverso invece e più grave, il significato di una chetonuria concomitante a iperglicemia, per il rischio associato ad una chetoacidosi materna: va data pertanto indica-

CONTROLLO AMBULATORIALE	Ogni 2 settimane (più spesso in presenza di instabilità metabolica o complicanze)
AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO	2-8 volte/die
HbA1c	Ogni 4-6 settimane
TEST PER I CHETONI	Quotidianamente sulle urine del mattino Se glicemia > 200 mg/dl
ESAME URINE	Ogni 2 settimane (eventuale urinocoltura)
CREATININA, ELETTROLITI	Ogni 2 mesi
MICROALBUMINURIA	Ogni 3 mesi (ogni mese se elevata)
PESO	Ad ogni visita
PRESSIONE ARTERIOSA	Ad ogni visita

Fig.9. Programma del Monitoraggio nel GDM

zione a controllare i corpi chetonici quando i valori glicemici superino i 200 mg/dl (1).

Frequenza delle visite di controllo

La frequenza delle visite di controllo presso il centro di diabetologia dipende dalla stabilità metabolica della paziente. Dalla 28° alla 38° settimana la donna può essere visitata ogni 2-3 settimane, se è in trattamento soltanto con la dieta e se i valori glicemici e quelli dell'emoglobina glicata rientrano nel range consigliato (Fig. 9). Se la gravida, invece pratica un trattamento insulinico, oppure se il grado del compenso metabolico è insufficiente, le visite dovranno essere più frequenti (7-15 giorni). In questi casi è utile il ricorso ad un regolare contatto telefonico con il centro di diabetologia. Negli ultimi anni sembrano promettenti i risultati ottenuti con i sistemi di telemedicina, i quali permettono alla donna di evitare gli spostamenti e le inevitabili attese delle visite tradizionali, pur continuando a mantenere un frequente contatto col team diabetologico (1).

Monitoraggio materno-fetale

Per il monitoraggio materno fetale è utile il controllo della pressione arteriosa considerato che nelle donne con GDM il rischio di sviluppare una ipertensione gestazionale è più alto rispetto alla popolazione generale (17% vs 12%, $p < 0,001$) (16); il controllo del peso visto che un modesto incremento del peso è correlato con un buon controllo metabolico; il controllo ecografico effettuato ogni 4-6 settimane sia per la diagnosi delle alterazioni della crescita fetale (IUGR, macrosomia, polidramnios) sia per la

diagnosi di malformazioni fetali (ecocardiografia; solo nel IDDM); il Non-stress test e la determinazione del volume di liquido amniotico. Questi controlli vanno effettuati due volte a settimana a partire dalla 32-34a settimana. Questi ultimi due test sono utili nel prevenire le morti intrauterine mentre il non stress test è utile per la diagnosi di distress fetale (17). Infine il profilo biofisico viene sempre meno utilizzato per il monitoraggio fetale (1).

Programmazione del parto

Il momento del parto in donne con GDM rimane una questione aperta. Il GDM non rappresenta un'indicazione assoluta per il ricorso al parto cesareo (ADA, 2004) o al parto prima della 38° settimana di gestazione. Quando il controllo glicemico è buono e non ci sono complicanze, non ci sono prove valide a sostegno dell'induzione del travaglio di routine prima delle 40 settimane di gestazione (18). Numerose osservazioni hanno, però, dimostrato che dopo quest'epoca della gravidanza aumenta il rischio di macrosomia (23% vs 10%) e di distocia di spalla (3% vs 0%), senza un'effettiva riduzione della percentuale di casi di parto cesareo (31% vs 25%, NS). Pertanto, considerata l'aumentata incidenza di LGA, le attuali raccomandazioni consigliano di programmare il parto intorno alla 38^a settimana tranne quando motivi ostetrici impongono una decisione diversa (19).

L'induzione elettiva del parto a 38-39 settimane di gestazione è suggerita per le donne in terapia insulinica al fine di ridurre l'incidenza di distocia di spalla (10% vs 1,4%, $p < 0.05$) (20).

Le complicanze perinatali si possono prevenire con un buon controllo glicemico e l'induzione precoce del travaglio, ma al costo di un più alto tasso di tagli cesarei (34% vs 20%, $p < 0,001$) (21).

Il parto eutocico (inizio spontaneo o induzione del travaglio) va preferito se la gravidanza non è complicata da macrosomia, polidramnios, da scarso controllo della glicemia, da altre complicanze ostetriche (IUGR, preeclampsia) o da una storia precedente di nati morti. In questi casi è utile il taglio cesareo.

Il taglio cesareo è indicato per feti con peso stimato ecograficamente pari o superiore a 4500 gr (18). La complicanza più temibile durante il parto di una donna diabetica è sicuramente la distocia di spalla. La distocia di spalla, infatti, si verifica nel 31% dei neonati di madre diabetica con peso > 4000 gr (22) con un'incidenza della lesione del plesso brachiale che varia da 4 al 40% dei casi di distocia di spalla ed una incidenza delle lesioni permanenti del plesso brachiale inferiore al 10% (23). Bisogna, però, tener presente che:

1. per prevenire una paralisi permanente del plesso brachiale nei nati da madre diabetica, sono necessari 489 tagli cesarei se il peso fetale stimato è ≥ 4000 gr o 443 tagli cesarei se è ≥ 4500 gr (nelle donne non diabetiche sono necessari 3695 e 2345 tagli cesarei rispettivamente) (24). Quando il peso stimato è 4000-4500 gr, nel determinare il tipo di parto possono essere di aiuto fattori aggiuntivi come l'anamnesi ostetrica, la pelvimetria clinica e l'andamento del travaglio (18). A questo proposito bisogna tener presente che l'incidenza

di distocia di spalla è del 21% nei neonati con peso > 4000 gr quando si verifica un prolungamento del II stadio del parto (25);

2. complessivamente il 74% dei neonati hanno pesi alla nascita entro il 10% della stima ecografica e solo il 42% hanno pesi alla nascita entro il 5% della stima ecografica. Infatti la sensibilità ad identificare un feto con macrosomia con un peso stimato ≥ 4 kg è del 65%, mentre la specificità o la percentuale di feti correttamente identificati ecograficamente come non macrosomi è del 90%. Invece, per un peso stimato > 3800 gr, la sensibilità sale a 82% e la specificità scende al 79% (26).

L'induzione del travaglio tra le donne con feto di peso > 4000 gr costituisce un fattore di rischio indipendente per taglio cesareo. Infatti l'incidenza di tagli cesarei è significativamente più alta tra le donne che partoriscono dopo induzione paragonate a quelle alle quali il travaglio non è indotto (17.8% vs. 11.9%; $p < 0.001$) (27) e le donne con un Bishop score ≤ 3 hanno una più alta incidenza di fallimento dell'induzione (9,4% vs 0,7%, $P < 0,01$) e di tagli cesarei (29% vs 15,4%, $P < 0,01$) rispetto a quelle con Bishop score > 3 (29).

Il trattamento del Diabete: terapia dietetica

Considerazioni generali

Nelle gravide con Diabete Gestazionale il fabbisogno nutrizionale non differisce, sia qualitativamente che quantitativamente, da quello della donna gravida non diabetica. Solo in funzione dell'impiego della terapia insulinica è necessario un adattamento agli orari dei pasti

e, secondo la cinetica dell'insulina, anche degli spuntini.

Le esigenze metaboliche della gravidanza normale differiscono da quelle della donna normale non gravida; l'incremento calorico medio si aggira intorno alle 200-300 kcal/die. L'aumentato fabbisogno calorico è meno di 300 kcal/die nel primo trimestre, mentre può essere anche più alto vicino al termine; negli ultimi mesi, tuttavia, le aumentate necessità nutrizionali possono essere parzialmente controbilanciate dalla diminuita attività fisica legata alla gravidanza. Il fabbisogno calorico giornaliero dipende dall'età, dall'attività fisica, dal peso pregravidico e dall'epoca gestazionale; perciò la dieta va calcolata tenendo conto di tali parametri in modo che la quantità di calorie sia adeguata ad assicurare un regolare incremento ponderale nel corso della gravidanza (Fig. 10-11).

fabbisogno glucidico è aumentato nella donna in gravidanza rispetto a quello della donna non gravida di 20-30 g/die, che corrispondono al consumo giornaliero da parte del feto.

La gravidanza è caratterizzata dal fenomeno del "digiuno accelerato", che è dovuto ad una continua sottrazione di glucosio da parte del feto anche quando la madre non ne introduce e ad un blocco nella dismissione degli aminoacidi gluconeogenetici, a causa della aumentata chetogenesi

gravidica; questo comporta una maggiore tendenza all'ipoglicemia mattutina e quindi alla chetosi da digiuno, soprattutto nel secondo e terzo trimestre. La riduzione della quota dei carboidrati, assieme alla riduzione delle calorie giornaliere, si rende necessario nelle gravide obese; in questo caso, comunque, è bene non scendere al di sotto dei 150 grammi di carboidrati/die.

CATERGORIA	BMI (LARN)	BMI (NAS)	Kcal/die
sottopeso	<18.5	<19.840	
normopeso	18.5-25.0	19.8-26.0	30
sovrappeso	>25.0	>26.024	
* La classificazione in base al BMI proposta in Italia dai LARN non è esattamente sovrapponibile a quella attualmente più diffusa, adottata in USA dalla National Academy of Science			

Fig. 10. Fabbisogno energetico in gravidanza in funzione della struttura corporea *

	SOTTOPESEO	NORMOPESO	SOVRAPPESO
BMI pre-gravidico (kg/m ²)	<18.5	18.5-25	>25
Aumento di peso auspicabile (Kg)	12.5-18	11.5-16	7.0-11.5
I° trimestre (Kg)	2.3	1.6	0.9
II° e III° trimestre (Kg/settimana)	0.49	0.44	0.30

Fig. 11. Incremento di peso corporeo raccomandata in gravidanza.

II

La donna gravida è metabolicamente assimilabile ad un organismo in via di sviluppo; ciò giustifica l'incremento della quota proteica da 1 g a 1,5 g/kg dando la preferenza alle proteine che contengono gli aminoacidi essenziali.

La gravidanza non comporta un aumentato fabbisogno lipidico; si dovrà somministrare la quota necessaria ad integrare il fabbisogno calorico. La quota lipidica può essere variata, riducendola quando sia necessario ridurre l'apporto calorico, come nella gravida obesa; bisogna tenere però presente che va comunque somministrata una piccola quota di lipidi per l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A-D-E-K).

Tra i lipidi sono da preferire i mono-poliinsaturi, preferibilmente da olio extravergine di oliva.

Il fabbisogno di calcio è aumentato soprattutto nella seconda metà della gravidanza, epoca in cui si ha la formazione dell'apparato scheletrico fetale che richiede la deposizione totale di 25-30 g di calcio. Perciò, in corso di gravidanza vi è un aumento dell'assorbimento di calcio e di vitamina D a livello intestinale. È raccomandabile aggiungere alla dieta un supplemento di vitamina D e di calcio per la prevenzione delle ipocalcemie neonatali. Per quanto riguarda l'aggiunta di vitamina D nella dieta, questo suggerimento è valido nei paesi nordici, mentre non è necessario nei paesi mediterranei. Infatti l'effetto della luce solare è sufficiente a trasformare la vitamina D inattiva nella forma attiva, 25-OH-colecalciferolo. L'aggiunta di calcio si rende necessaria solo nelle gravide che non assumono latte e latticini, altrimenti il

fabbisogno calcico giornaliero può essere coperto sufficientemente da latte e formaggi.

Durante la gravidanza il volume ematico aumenta gradatamente fino a raggiungere un'espansione del 50% rispetto ai valori pregravidanza, alla fine del secondo trimestre. Tale espansione è imputabile per la maggior parte, ma non esclusivamente, alla frazione liquida: infatti la frazione corpuscolata aumenta soltanto del 20-30%.

L'incremento totale del numero dei globuli rossi e l'accrescimento fetale e placentare richiedono un supplemento di ferro rispetto al periodo pregravidico. È necessario aggiungere preparati di ferro per os ad integrazione del quantitativo assunto con la dieta usuale per garantire il normale fabbisogno giornaliero.

È importante sottolineare che in gravidanza può verificarsi un deficit di folati. l'acido folico costituisce il gruppo prostetico di alcuni coenzimi interessati nella sintesi degli acidi nucleici, sintesi molto attiva nel corso della gravidanza. La carenza di acido folico è stata messa in relazione con i difetti primitivi del tubo neurale. È importante supplementare la dieta della gravida con 400 mg/die di acido folico, se possibile prima del concepimento.

Il fabbisogno di altre vitamine aumenta solo in piccola quantità durante la gravidanza. È molto discussa l'opportunità di dare un supplemento vitaminico: una dieta bilanciata che contenga frutta e vegetali può essere sufficiente a colmare il fabbisogno.

Nella Fig. 12 sono indicati i fabbisogni nutrizionali in gravidanza.

LIVELLI DI ASSUNZIONE GIORNALIERA RACCOMANDATI DI NUTRIENTI PER LA POPOLAZIONE ITALIANA (LARN) SINU, 1996					
NUTRIENTI	DONNE NON GRAVIDE		GESTANTI	NUTRICI	MENOPAUSA
	ETÀ 18-29	ETÀ 30-49			
Proteine (g)	53	53	59	70	53
Vitamina A (µg RE)	600	600	700	950	600
Vitamina D (µg)	0-10	0-10	10	10	10
Vitamina C (mg)	60	60	70	90	60
Tiamina (mg)	0.9	0.9	1	1.1	0.8
Riboflavina (mg)	1.3	1.3	1.6	1.7	1.3
Niacina (mg NE)	14	14	14	16	14
Vitamina B6 (mg)	1.1	1.1	1.3	1.4	1.1
Folati (mg)	200	200	400	350	200
Vitamina B12 (µg)	2	2	2.2	2.6	2
Calcio (mg)	1000	800	1200	1200	1200-1500
Fosforo (mg)	1000	800	1200	1200	1000
Ferro (mg)	18	18	30	18	10
Zinco (mg)	7	7	7	12	7
Iodio (µg)	150	150	175	200	150
Selenio (µg)	55	55	55	70	55

Fig. 12. Livelli di assunzione giornaliero raccomandati di nutrienti per lo popolazione italiano (LARN) SINU, 1996

L'apporto calorico giornaliero deve essere basato sul peso pregravidico della donna e su un normale incremento ponderale.

Nella donna normopeso (BMI tra 18.5 e 25 kg/m²), il fabbisogno calorico durante lo gravidanza viene calcolato come 30 kcal/kg di peso pregravidico/die, nella donna sottopeso (BMI <18.5 kg/m²) esso è di 36-40 kcal/kg di peso corporeo pregravidico/die, nelle donne in sovrappeso (BMI >25 kg/m²), esso è di 24 kcal/kg infine nelle donne gravemente obese (BMI >33 kg/m²) esso è di 12-18 kcal/kg di peso corporeo pregravidico/die (Fig. 10-11).

Per quanto riguarda l'utilizzo dei dolcificanti artificiali in corso di gravidanza, quali la saccarina e l'aspartame, non vi sono evidenze che possano essere nocive per il feto. Infatti, recentemente, l'organismo americano "Food and Drug Administration" ha approvato l'uso di tali dolcificanti in gravidanza, ritenendoli sicuri e senza alcun effetto dannoso per il feto. Come anche sottolineato nelle ultime raccomandazioni dell'ADA, l'eccessivo uso di caffeina ed alcol è sconsigliato in corso di gravidanza perché può determinare ritardi di crescita fetale (1).

Composizione della dieta nelle donne con Diabete Gestazionale

Il fabbisogno calorico ed il conseguente incremento ponderale, nelle donne con Diabete Gestazionale durante la gravidanza, è controverso. Infatti una restrizione calorica eccessiva può determinare chetonuria, che è potenzialmente dannosa per il feto (29). A tale proposito, recentemente, l'ADA suggerisce nelle pazienti obese (BMI >30 kg/m²) una riduzione dell'apporto calorico del 30-35%, con un apporto di carboidrati del 40%, in modo da ridurre l'iperglicemia e la frequenza di macrosomia senza determinare incrementi eccessivi dei trigliceridi e comparsa di chetosi.

Il fabbisogno calorico giornaliero e l'incremento di peso raccomandati nelle pazienti con Diabete Gestazionale sono indicati nelle Fig. 10-11. Per quanto riguarda la composizione della dieta, nelle pazienti con Diabete Gestazionale in normopeso è consigliabile un apporto del 45-50% di carboidrati, complessi e ricchi in fibra; del 30% di grassi e del 20% di proteine; nelle pazienti con Diabete Gestazionale obese è consigliata una quota di carboidrati non superiore al 45%, di proteine del 20% e di lipidi del 35-40% (Fig.13). Le dosi supplementari di fibre solubili sono inutili (30).

PASTI
3 pasti e 3 spuntini/die ad intervalli di 2/3 ore - Dieta individualizzata in accordo con stile di vita, cibi preferiti, lavoro esercizio, fisico ed eventuale terapia insulinica - Spuntino serale ~25 g CHO e ~10 g proteine
COMPOSIZIONE DIETA
GDM IN NORMOPESO
- CHO: 50% CHO complessi e fibre - Proteine: 20% - Lipidi: 30%, mono-polinsaturi
GDM IN OBESO
- CHO: 40-45% CHO complessi e fibre - Proteine: 20% - Lipidi: 35-40%, mono-polinsaturi

Fig.13. Diabete in gravidanza - raccomandazioni Dietetiche

COLAZIONE	10-15%
I° SPUNTINO	5-10%
PRANZO	20-30%
II° SPUNTINO	5-10%
CENA	30-40%
III° SPUNTINO	5-10%

Fig.14. Frazionamento dell'introito calorico

ESEMPIO DI DIETA DA PROPORRE ALLE GESTANTI

DIETA A 5 PASTI

Composizione bromatologia: Calorie 1600

Protidi gr 87 Calorie 348 pari al 22%

Lipidi gr 45 Calorie 405 pari al 25 %

Glicidi gr 224 Calorie pari al 53 %

COLAZIONE

-Latte parz. scremato cc 200; in sostituzione: caffè d'orzo con latte, thè, yogurt di latte intero gr 150, o yogurt alla frutta tipo Vita Snella, succod'arancia.

-Fette biscottate gr 30 ; in sostituzione: biscotti secchi (tipo Oro saiwa) gr 30, pane tostato gr 40 o 50 gr di biscotti secchi senza zucchero tipo Galbusera.

- 1 cucchiaino di zucchero

ORE 11 (in caso di terapia insulinica questo spuntino va effettuato alle ore 24)

-Frutta fresca (mela, pera ecc.) gr 100 ; in sost. succo di frutta cc100 o 200 cc di Santal Slim, spremuta d'arancia cc 120, yogurt di latte magro gr 100.

PRANZO

-Pasta al pomodoro gr 60; in sostituzione: pasta all'uovo asciutta o in brodo gr 60 , riso asciutto o al pomodoro gr 60, minestrone di verdura con 40 gr di pastina o riso, passato di sola verdura, gnocctti di patate gr 120, semolino in brodo o sotto forma di gnocchi gr 60.

-Carne magra (vitellone) gr 120; in sostituzione: pollo, petto di pollo ,coniglio gr 120, tacchino, carne di manzo gr 100, gallina gr 80, uova n° 2, prosciutto crudo magro gr 80, bresaola gr 80, mozzarella gr. 60, stracchino, fior di latte gr 50, ricotta fresca di vacca gr 100; pesce fresco

o surgelato: sogliola, merluzzo, palombo, razza gr. 150.

-Verdura (bieta) gr 200; in sostituzione Roscani,carciofi, cicoria, gnocchi, lattuga, melanzane, peperoni, pomodori, spinaci, fagiolini, e altra verdura di stagione cruda o cotta.

-Frutta fresca (mela) gr 200; tutta la frutta fresca di stagione o cotta al forno senza aggiunta di zucchero e vino.

-Panegr 50; in sostituzione grissini o fette biscottate gr 40, 1 pacchetto di crackers

MERENDA

-Panegr 40 ; in sost: grissini, fette biscottate o 1 pacchetto di crackers gr 30.

-Prosciutto crudo magro gr 35; in sost.: spek magro gr 40, formaggino n° 1, ricotta gr 30, sottiletta gr 20, yogurt magro gr 100, latte parz. Scremato cc 100.

CENA

-Pesce palombo ai ferri gr 120 (vedere le istruzioni del pranzo)

-Verdura (pomodori) gr 200; in sost.: verdura di stagione cruda o cotta.

-Frutta fresca (pera, mela) gr 200; in sost. Frutta di stagione cruda o cotta.

-Pane gr 50: in sost. Grissini o fette biscottate gr 40, 1 pacchetto di crackers

Condimento: per tutta la giornata olio di semi di oliva gr 30 (equivalente a 6 cucchiaini)

Frutta da evitare: fichi, uva.

L'esercizio fisico della donna con Diabete Gestazionale

Il rationale di consigliare un esercizio fisico costante nella donna affetta da Diabete Gestazionale è quello di contribuire, assieme alla dieta, ad una riduzione dei livelli di glicemia materni, cui consegue la riduzione dell'iperinsulinismo fetale e della macrosomia ad esso correlata. D'altra parte sono ben noti una serie di altri effetti benefici dell'esercizio fisico eseguito durante la gravidanza, quali il mantenimento del tono muscolare, la prevenzione di un eccessivo incremento

ponderale, la prevenzione delle trombosi venose, la maggiore efficacia delle contrazioni durante il travaglio di parto, il benessere psicologico. In questo contesto i lavori fino ad oggi pubblicati, che hanno valutato, nelle pazienti con Diabete Gestazionale, l'effetto della ginnastica al cicloergometro,

o dei piegamenti sulle braccia per 3 volte la settimana, o di una moderata attività fisica post-prandiale (2.5 km in un'ora), sotto stretto controllo dei parametri vitali materni, hanno messo in evidenza una riduzione dei livelli di glicemia, senza necessità di ricorrere alla terapia insulinica (1). Quindi è stato dimostrato che un regolare esercizio fisico migliora il controllo glicemico e, perciò, riduce il ricorso alla terapia insulina (31) senza ridurre il rischio di macrosomia (32). Mentre secondo altri Autori migliora la funzione cardiorespiratoria in donne con GDM ma non riduce i livelli di glicemia (33). Nelle gravide con Diabete Gestazionale quindi, le attività fisiche moderate, quali ad esempio le passeggiate, il nuoto, la bicicletta, l'ergometro

per gli arti superiori, gli esercizi aerobici (20' tre volte la settimana) sono tutte attività consigliate come nelle gravide non diabetiche, purché non vi siano controindicazioni e dopo avere valutato le capacità fisiche della paziente. Un modo per determinare l'intensità adeguata dell'esercizio fisico è quello di verificare la percezione dello sforzo durante l'attività fisica, percezione che corrisponde al 60% circa del consumo massimo di ossigeno. In ogni caso la donna in gravidanza va avvertita che qualsiasi esercizio fisico deve essere interrotto se compaiono sintomi quali cefalea, dispnea, astenia, edema, contrazioni, perdite vaginali, nausea, dolori addominali.

Perciò l'esercizio fisico va incoraggiato nella gravida affetta da Diabete Gestazionale considerato che la partecipazione ad una regolare attività fisica può essere di beneficio per tali pazienti (18). L'attività fisica va, comunque, concordata con il diabetologo ed il ginecologo e deve essere adeguata alle sue condizioni di salute (1).

Il trattamento del Diabete: terapia insulinica Premessa

La gravidanza è caratterizzata, infatti, da una progressiva insulino-resistenza particolarmente marcata nell'ultimo trimestre. Questa ridotta sensibilità all'insulina in gravidanza è in gran parte conseguente a modificazioni endocrine: nel corso della gestazione si ha un progressivo aumento dei livelli ematici d'ormoni di produzione placentare, che interferiscono sul metabolismo glucidico con un effetto di tipo controinsulare. Fra gli ormoni in questione il ruolo

principale è svolto dal Lattogeno Placentare (HPL), la cui produzione aumenta progressivamente fino a raggiungere un "plateau" nelle ultime settimane di gestazione, quando fisiologicamente si può avere un calo che non va pertanto necessariamente interpretato come segno di sofferenza placentare. Nelle donne con Diabete Gestazionale la secrezione insulinica non è in grado di compensare l'insulino-resistenza caratteristica della gravidanza. La perdita della prima fase di secrezione insulinica determina, in queste pazienti, iperglicemia post-prandiale, mentre la ridotta soppressione della produzione epatica di glucosio è responsabile di iperglicemia a digiuno. In questa condizione, quindi, l'azione degli ormoni dell'unità feto-placentare determina un peggioramento dell'insulina resistenza, soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza con conseguente necessità di ricorrere alla terapia insulinica quando, dopo 10-15 giorni di terapia dietetica, vengano superati i target glicemici indicativi di buon controllo glicemico.

In gravidanza si assiste, inoltre, ad un'accentuazione delle normali oscillazioni dei valori glicemici nell'arco delle 24 ore, legata ad un effetto diretto del prodotto del concepimento, con i ben noti fenomeni descritti negli anni '70 da N. Freinkel con i termini di "digiuno accelerato" e "anabolismo facilitato", che comportano una tendenza all'abbassamento dei valori glicemici a digiuno e all'aumento dell'entità dei picchi post-prandiali (Fig. 15) (1). Schemi terapeutici

Nell'esperienza dei principali centri attivi in questo settore, il ricorso alla terapia insulinica

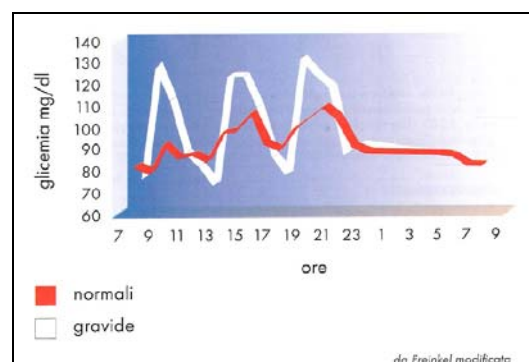


Fig.15. Oscillazioni glicemiche in gravidanza (sett. 33-39)

nel GDM si rende necessario in circa il 30% dei casi. La terapia insulinica va iniziata quando vi è un'alterazione dei profili glicemici, se vi è una eccessiva crescita fetale o un polidramnios inspiegato (1,34). Sui target glicemici (Fig.16) vi è oggi un sostanziale accordo fra le principali società scientifiche italiane ed internazionali nello stabilire che 2 o più valori superiori a 95 mg/ dl a digiuno e/o 2 ore dopo il pasto superiori a 120 mg/dl indicano la necessità di ricorrere alla terapia insulinica. Nella tabella 5 sono riportato i valori di riferimento di diversi Autori (35).

Le pazienti con livelli di glicemia su sangue capillare compresi tra 95 e 104 mg/dl trattate con la sola dieta hanno una più alta incidenza di LGA (28,6%) rispetto a quelle trattate con insulina (10,3%) (36).

L'adattamento della terapia insulinica in donne con GDM in relazione al monitoraggio della glicemia post-prandiale, piuttosto che preprandiale, migliora il controllo glicemico e riduce il rischio di ipoglicemia neonatale (21% vs 3%), macrosomia (42% vs 12%) e taglio cesareo (36% vs 12%) (37).

Il controllo della dieta in donne con GDM mediante la misurazione della glicemia postprandiale a 2 ore (vs 1-h PPG) non modifica il rischio di taglio cesareo (30% vs 24%, ns) e di macrosomia (10,6% vs 7,5%, ns), ma è associato con un maggiore utilizzo di insulina (40% vs 28%, $p < 0,05$) (38).

L'incidenza di macrosomia potrebbe essere ridotta mantenendo il valore della glicemia post-prandiale, ad 1 ora, al di sotto di 130

mg/dl senza aumentare l'incidenza di neonati SGA (39).

Le diverse caratteristiche di questa forma clinica, nella quale è quasi sempre presente una buona secrezione insulinare endogena, permettono un atteggiamento più elastico, che può prevedere anche interventi limitati, centrati sulle fasce orarie che risultino "critiche" ad un esame dei dati glicemici in autocontrollo (che ancora una volta si rivela di importanza essen-

Tabella 5

	Digiuno (mg/dl)	1 h post-prandiale (mg/dl)	2 h post-prandiali (mg/dl)
1986 Goldberg	95		-
1989 Langer (San Antonio)	94		-
1991 Metzger (Chicago)	104		120
1992 San Vincent Declaration	101		144
1997 British Diabetic Association	108		-
1997 American Diabetes Association	104		120
2002 ACOG	≥ 95	$\geq 130 - 140$	≥ 120

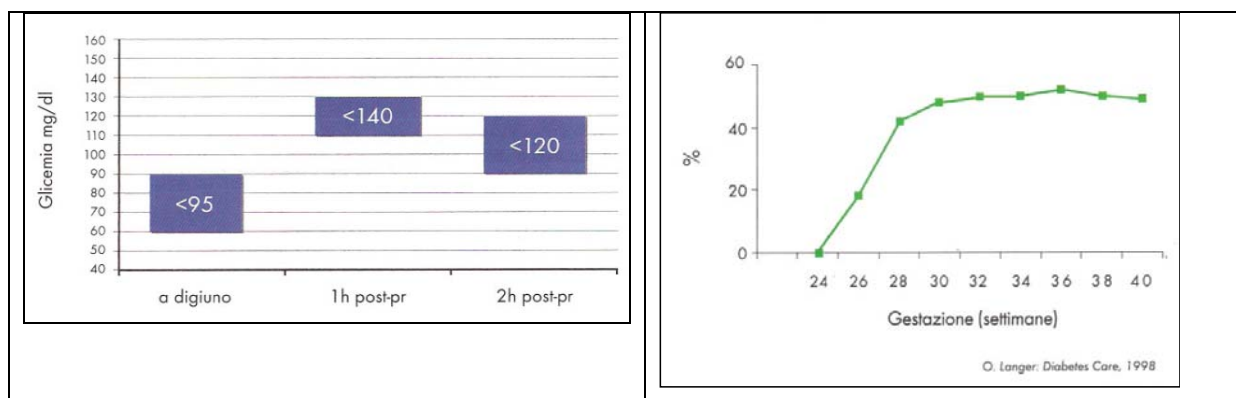


Fig. 16. Target glicemici in gravidanza

Fig. 17. Diabete Gestazionale. Fabbisogno insulinico in rapporto alle settimane di gestazione

ziale). In caso di iperglicemia solo al mattino è sufficiente un'iniezione di insulina intermedia alla sera. In presenza di iperglicemie postprandiali l'insulina rapida sarà utilizzata prima del pasto corrispondente. Se vi è iperglicemia a digiuno e post-prandiale si utilizzeranno gli schemi a tre o quattro iniezioni. Gli schemi di plurisomministrazioni s.c. (per i quali si fa largamente uso delle "penne" da iniezione) utilizzano boli di insulina regolare s.c. prima dei tre pasti principali, ai quali si aggiunge insulina ritardata per assicurare l'insulinizzazione basale nell'intervallo fra i pasti e nelle ore notturne. Negli schemi a 3 iniezioni/die, l'insulina isofano può venire miscelata alla regolare preprandiale solo della sera (Fig. 18) (1). Quale ruolo per gli analoghi dell'insulina

L'uso degli analoghi dell'insulina ad azione rapida (lispro, aspart) si è notevolmente diffuso negli ultimi anni, al di fuori dello stato di gravidanza, grazie alla particolare farmacocinetica (Fig. 18) di queste molecole, che le rende particolarmente efficaci soprattutto nel controllo della glicemia post-prandiale.

L'insulina lispro, introdotta per prima in commercio, è quella per la quale sono disponibili più studi retrospettivi e prospettici che ne hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità in corso di gravidanza. Dalla valutazione degli studi pubblicati si evince che il passaggio transplacentare della insulina lispro non avviene alle dosi cliniche comunemente impiegate; che il suo utilizzo in fase di concepimento non determina un aumentato rischio di malformazioni; che la immunogenicità è simile a quella della insulina umana; che ha una bassa mitogenicità

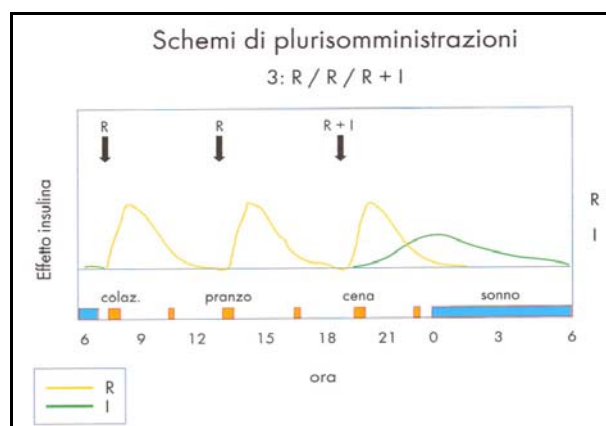


Fig. 18. Schemi di plurisomministrazioni 3R/R/R+I

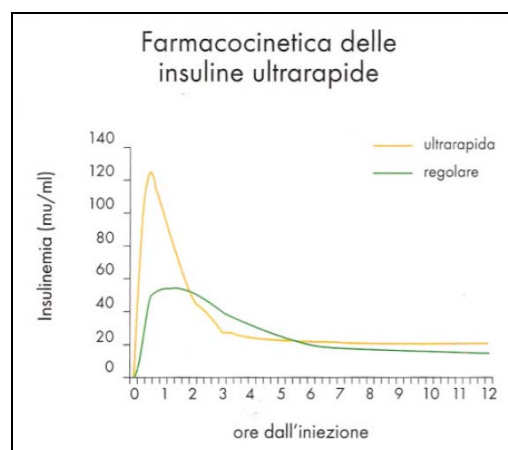


Fig. 18. Farmacocinetica delle insuline ultrarapide

e che non determina un peggioramento delle complicanze materne, in particolare della retinopatia, anche se questo dato necessiterebbe conferma su un maggior numero di pazienti. In studi clinici sul GDM e sul Diabete Pregestazionale l'utilizzo di tale insulina ha determinato un migliore controllo della glicemia post-prandiale, una minore frequenza di ipoglicemie e più bassi livelli di HbA1c. Anche gli studi relativi all'utilizzo dell'insulina aspart in gravidanza evidenziano come l'effetto

sulla glicemia post-prandiale sia paragonabile a quello dell'insulina lispro (1).

L'uso dell'insulina a breve durata di azione migliora il controllo glicemico nelle GDM riducendo le iperglicemie postprandiali responsabili dell'insorgenza di macrosomia (40).

Per quanto riguarda l'insulina glargine la cinetica ad onda quadra di tale insulina assicura una insulinizzazione basale costante e questa caratteristica potrebbe essere positivamente sfruttata in gravidanza per ridurre le ipoglicemie notturne. I risultati disponibili indicano che non sussistono problemi all'impiego degli analoghi rapidi dell'insulina nel Diabete Gestazionale, quando esso sia caratterizzato da iperglicemia post-prandiale. Il possibile utilizzo in gravidanza dell'insulina glargine necessita, invece, di ulteriori studi che ne confermino la sicurezza (1).

Per quanto riguarda gli ipoglicemizzanti orali, la glibenclamide (glyburide) è un'alternativa

clinicamente efficace alla insulina terapia (41). Infine particolare attenzione va presa nei confronti dei farmaci comunemente usati in gravidanza che possono causare un deterioramento della tolleranza al glucosio (42) (Tabella 6).

Management durante il travaglio e nel post-partum

Durante il travaglio bisogna effettuare il monitoraggio della glicemia ogni 1-2 ore; la glicemia plasmatica deve essere mantenuta a 70-130 mg/dl; si deve evitare l'ipoglicemia e se la glicemia < 70 mg/dl somministrare una sol. destrosio al 5% e.v. se invece la glicemia > 140 mg/dl somministrare insulina rapida. Nel post-partum infine bisogna agevolare l'allattamento al seno ed il controllo della glicemia deve essere effettuato visto che le richieste di insulina diminuiscono. Se la glicemia > 200 mg/dl bisogna somministrare insulina rapida.

Tabella 6.	
Farmaco	Indicazione
Glucocorticoidi	Artrite, asma, accelerata maturità polmonare fetale
Decongestionanti	Asma, s. influenzali e da raffreddamento
Anti-istaminici	Allergie
Agonisti β -adrenergici	Asma, parto pretermine
Antagonisti β -adrenergici	Ipertensione arteriosa
Diuretici	Ipertensione arteriosa
Etanolo (alcol)	

Follow-up del Diabete Gestazionale: Rischio di evoluzione verso il Diabete di tipo 2 e/o verso la Sindrome Metabolica

Introduzione

Per Diabete Gestazionale (GDM) si intende una "Anormale tolleranza ai carboidrati, di gravità variabile, rilevata per la prima volta durante la gravidanza. Tale definizione è indipendente dal tipo di terapia e dalla possibilità che possa persistere dopo il parto.

Questa definizione evoca in maniera molto chiara la estrema eterogeneità nosografica del GDM che vede, al suo interno, anche forme di Diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2) preesistenti alla gravidanza ma misconosciute e forme effettivamente insorte durante la gravidanza.

L'eterogeneità descritta è anche alla base del diverso approccio diagnostico e terapeutico da tenere dopo il parto. In generale, solo una piccola percentuale di donne affette da GDM rimane diabetica anche dopo il parto, nella maggior parte dei casi si assiste invece ad un ritorno alla normalità della tolleranza ai carboidrati. È comunque da sottolineare che anche le donne ritornate "normali" subito dopo il parto hanno un elevato rischio di sviluppare alterazioni metaboliche negli anni successivi sotto forma di Diabete di tipo 1, Diabete di tipo 2, Sindrome Metabolica, recidiva di GDM.

In particolare la considerazione che il GDM può essere la prima manifestazione di un Diabete di tipo 2 ed anche di Sindrome Metabolica, rende tale patologia una forma di "pre-Diabete"; ciò consente l'individuazione di una popolazione a rischio su cui indirizzare, in maniera rigorosa, interventi mirati di tipo preventi-

vo. L'analisi della letteratura mostra che solo in una piccola percentuale di casi, la gravidanza può essere l'occasione dell'esordio di Diabete di tipo 1 con chiari sintomi di Diabete dopo il parto e con positività dei marcatori immunologici di autoimmunità. Il Diabete Gestazionale è invece, più comunemente, la prima manifestazione di un Diabete di tipo 2 ed infatti alcuni Autori parlano di Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2 come momenti diversi della stessa patologia (Fig. 19).

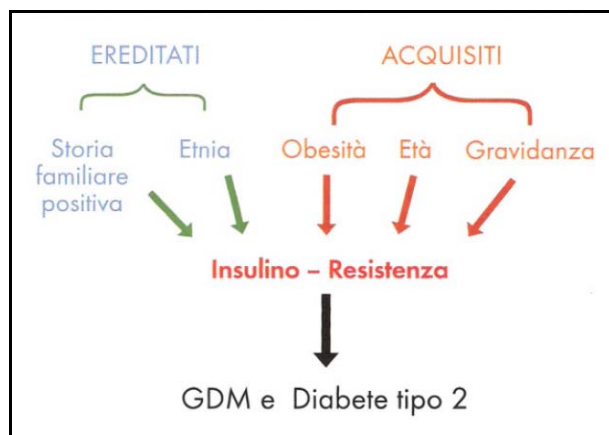


Fig. 19

Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2

Fattori di rischio

Il GDM è spesso caratterizzato dalla presenza di fattori di rischio coincidenti con quelli predisponenti al Diabete di tipo 2 e, come per il Diabete di tipo 2, tali fattori vengono classificati in modificabili e non modificabili (Tabella 2). Gli stessi fattori di rischio sono poi collegati alla possibilità di sviluppare un Diabete di tipo 2 dopo l'espletamento del parto.

La conoscenza di tali fattori di rischio diviene indispensabile per effettuare programmi di tipo preventivo.

I fattori di rischio non modificabili sono lo razza, il peso pregravidico, l'età, lo parità, lo familiarità per il Diabete, il grado di iperglicemia nel corso della gravidanza ed immediatamente dopo il parto. Alcuni fattori di rischio non modificabili sono presenti già al momento del concepimento altri, invece, si evidenziano a gravidanza già iniziata o nell'immediato post-partum.

I fattori di rischio modificabili rappresentati da obesità, incremento futuro di peso e numero di gestazioni successive, sono elementi su cui indirizzare precisi programmi terapeutici ed educativi, proprio perché modificabili.

Fattori di rischio modificabili supplementari sono lo vita sedentaria, l'alimentazione ricca in grassi ed altri fattori relativi allo stile di vita che influenzano negativamente l'azione dell'insulina, come il fumo e l'uso di alcuni farmaci.

È indubbio che uno sforzo preventivo efficace dovrebbe prevedere un intervento sui fattori di rischio modificabili utilizzando i fattori di rischio immutabili per identificare le donne maggiormente a rischio.

In letteratura vi è ormai consenso uniforme relativamente ai fattori di rischio sopraesposti, ma vi sono alcuni interrogativi che debbono essere considerati: quanto i fattori di rischio possono influenzare lo sviluppo futuro del Diabete? Quali sono i tempi di tale sviluppo? Quali sono i fattori di rischio maggiormente predittivi? La revisione dello letteratura in questo senso non presenta doti uniformi e definitivi: gli studi

di follow up non sempre sono confrontabili perché utilizzano criteri diagnostici diversi sia per la diagnosi di GDM che di Diabete di tipo 2 e perché sono di durata diverso. Un dato importante da sottolineare è che l'incidenza cumulativa dello progressione verso il Diabete di tipo 2 è molto alto nei primi 5 anni ed aumento più lentamente, invece, dopo 10 anni.

Uno dei fattori di rischio che pare pesare maggiormente sulla predizione dello sviluppo di futuro Diabete è il livello di glicemia a digiuno dell'OGTT eseguito in gravidanza. Anche i valori di glicemia della primo e seconda ora post-carico (se pur meno studiati della glicemia o digiuno) e l'area sottesa dalla curva da carico di glucosio, sono risultati essere correlati al futuro sviluppo di Diabete. Lo sviluppo post-partum del Diabete è stato, inoltre, correlato anche alla media dei valori glicemici dell'OGTT eseguito durante la gravidanza.

Di estremo interesse è che alcuni Autori hanno cercato di definire un cut off di glicemia a digiuno, durante OGTT in gravidanza, che potesse indicare un rischio maggiore di sviluppare Diabete di tipo 2 dopo il parto. Steinhart ha dimostrato che, donne con una glicemia o digiuno > 106 mg/dl, avevano un rischio di futuro Diabete 11 volte maggiore rispetto alle donne con glicemia a digiuno <106 mg/dl.

Oltre ai valori dell'OGTT, altri fattori di rischio predittivi per futuro Diabete di tipo 2 sono, come già detto, il BMI pre e post gravidico, una storia di pregresso Diabete Gestazionale, lo presenza di storia familiare di Diabete e la parità: di essi quello associato più fortemente allo sviluppo di Diabete di tipo 2 è il BMI, l'inc-

mento ponderale durante la gravidanza, invece, pur tanto importante per lo sviluppo del Diabete Gestazionale, non appare associato al Diabete di tipo 2.

Incidenza del Diabete di tipo 2

In tema di Diabete Gestazionale e sviluppo futuro di Diabete, è di grande importanza verificare l'entità del fenomeno attraverso lo studio dell'incidenza del Diabete di tipo 2 post-GDM.

I risultati dei diversi studi pubblicati sull'argomento mostrano che:

- l'incidenza del Diabete di tipo 2 post GDM, pur nella variabilità delle casistiche studiate, presenta numeri abbastanza elevati
- la conversione da GDM a Diabete di tipo 2 risente, in maniera variabile, dei criteri utilizzati per la diagnosi di Diabete Gestazionale, della lunghezza del follow-up dei vari studi, dei criteri utilizzati per la diagnosi di Diabete di tipo 2, ma soprattutto della diversità delle popolazioni studiate
- gli studi in cui il follow-up è più breve e che esaminano popolazioni bianche non ispaniche, mostrano la più bassa incidenza cumulativa per Diabete di tipo 2 post-GDM
- In una review che ha analizzato la relazione tra Diabete Gestazionale ed incidenza di Diabete di tipo 2, Kim e coll., prendendo in considerazione gli studi presenti su Pub Med dal 1965 al 2001, hanno evidenziato che:
- in letteratura esiste una grande variabilità nell'incidenza cumulativa di Diabete di tipo 2 dovuta alla differente lunghezza del follow-up nei diversi studi

• i differenti criteri diagnostici utilizzati per lo diagnosi di Diabete Gestazionale contribuiscono essi stessi a tale variazione

• la progressione da GDM a Diabete di tipo 2 aumenta soprattutto nei primi 5 anni dopo il parto e poi si presenta con un andamento a plateau

• livelli glicemici a digiuno elevati nel corso della gravidanza sono forti predittori dello sviluppo futuro di Diabete

• l'etnia può risultare importante nel determinare la suscettibilità ad avere propri livelli glicemici elevati

• Nonostante lo screening universale per GDM non sia seguito ovunque, le conoscenze attuali relative alla possibile prevenzione del Diabete di tipo 2 inducono a promuovere tale screening proprio nell'intento di utilizzarlo per definire una popolazione ad alto rischio per Diabete di tipo 2 (1).

GDM e Sindrome Metabolica

Oltre che un'aumentata incidenza di Diabete di tipo 2, le donne con pregresso GDM presentano un rischio maggiore di ipertensione, iperlipidemia, alterazioni elettrocardiografiche. In altre parole le donne con pregresso GDM hanno un rischio maggiore di sviluppare le patologie aggregate nella Sindrome Metabolica definita secondo i criteri del NCEP III (Fig.20).

Il rischio si correlerebbe ed aumenterebbe con l'età ed il grado di obesità. Nel 1996 Meyers-Seifer e Vohr hanno riportato che il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi, la pressione sistolica e la glicemia a digiuno erano

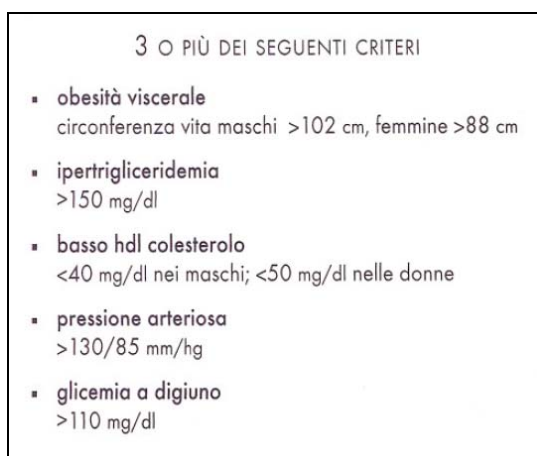


Fig. 20. Sindrome Metabolica ATPIII report (JAMA 2001; 28: 356-359)

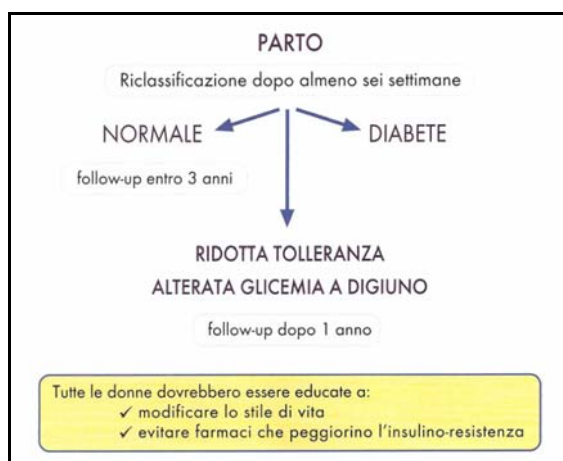


Fig. 21. Protocollo di follow-up materno (ADA recommendations, 2005)



Fig. 22. Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2: programmi di prevenzione

pregresso Diabete Gestazionale, suggerendo come in questa popolazione potesse individuarsi una condizione simile alla Sindrome Metabolica. Più recentemente Verma e coli. hanno segnalato, a distanza di undici anni dal parto, un'incidenza di Sindrome Metabolica tre volte maggiore in donne con pregresso GDM rispetto a donne che in gravidanza non hanno sviluppato il GDM: 27% vs 8.2%.

Il Diabete Gestazionale, quindi, non solo è da considerarsi come una delle maggiori condizioni che predispongono al Diabete di tipo 2, ma identifica anche donne che potranno sviluppare, con elevata probabilità, Sindrome Metabolica (1).

Follow-up del GDM

In base a quanto descritto si evince come il Diabete Gestazionale possa effettivamente essere considerato una forma di "pre-Diabete" e che la gravidanza, con i suoi stravolgimenti metabolici, assurga a ruolo di "smascheratore transitorio" di un sottostante e silente rischio, contribuendo ad identificare una popolazione su cui indirizzare strategie preventive. Donne con pregresso GDM dovrebbero essere arruolate in un programma di follow-up che consenta un costante monitoraggio clinico-metabolico e possibilmente sia capace di prevenire il Diabete di tipo 2 e la Sindrome Metabolica (il 47% nei 5 anni successivi al parto sviluppa un diabete di tipo 2).

A tal fine l'American Diabetes Association suggerisce un follow-up che prevede l'esecuzione di una curva da carico di glucosio già sei settimane dopo il parto se essa risulta normale la

paziente va rivalutata entro tre anni, se invece risulta alterata (IGT e/o IFG) la paziente deve essere rivalutata dopo un anno e quindi a differenti tempi di distanza (Fig. 21).

Non vi sono ancora certezze circa l'intervento farmacologico, anche se l'impiego di farmaci capaci di interferire con l'azione insulinica sembra essere appropriato nella prevenzione primaria del Diabete di tipo 2 in donne ispaniche con pregresso GDM. In uno studio recente, dopo 28 mesi di follow-up, il trattamento con troglitazone, rispetto al trattamento con placebo, è risultato capace di ridurre del 58% il rischio di sviluppare il Diabete di tipo 2, in donne con pregresso GDM.

I risultati ottimistici di questo studio uniti a quelli spettacolari ed incoraggianti del Diabetes Prevention Program e del Finnish Diabetes Prevention Study, che hanno mostrato l'efficacia della prevenzione primaria nei soggetti a rischio, ci invitano a pensare che, forse, le strategie previste in questi due ultimi interventi possano essere efficaci anche nelle donne con pregresso GDM, con innegabili vantaggi non solo in termini di salute pubblica, ma anche e soprattutto in termini di economia sanitaria (1).

Conclusioni

In conclusione, i dati epidemiologici, fisiopatologici e di intervento sottolineano come le donne con pregresso Diabete Gestazionale siano ad elevato rischio di sviluppare il Diabete Mellito ed altre anomalie metaboliche. Il Diabete Gestazionale può pertanto essere considerato una forma di "pre-Diabete" lo cui diagnosi contribuisce ad identificare una popolazione su cui

indirizzare importanti azioni di prevenzione (Fig. 23) (1).

Prospettive future

Il diabete gestazionale è un'entità fisiopatologica e clinica molto complessa e molti ancora sono i quesiti da chiarire sulla eziopatogenesi



Fig. 23. Diabete gestazionale: screening, diagnosi e follow-up - un modello di assistenza integrato

e le controversie riguardanti lo screening, lo diagnosi, la gestione clinica ed il suo follow-up. La V^a Consensus Internazionale sul GDM, tenutasi a Chicago nel Novembre del 2005, ha affrontato le problematiche legate al GDM, ha ribadito quali sono le "raccomandazioni" da seguire nella gestione di questa patologia ed ha identificato alcune linee di ricerca da porre in atto in un prossimo futuro per lo migliore gestione della stessa; tali linee vengono qui riassunte.

È noto che nella maggior parte dei casi il GDM è correlato ad una insulino resistenza associata ad una insulino deficienza e che tali caratteristiche fisiopatologiche lo accomunano al Diabete di tipo 2, in questo contesto sono auspicabili studi che chiariscano l'esatto meccanismo cellulare dell'insulino resistenza, la funzionali-

tà della cellula β e la relazione tra genotipo e fenotipo.

Negli ultimi anni vi è stato un incremento della prevalenza del GDM e tra i fattori determinanti tale incremento vi è l'aumento dell'obesità, soprattutto nella fascia di individui più giovani, risultano quindi importanti studi epidemiologici che stabiliscano la reale frequenza del GDM nel mondo, al fine di chiarire le cause della diversa percentuale di incremento di tale patologia nelle diverse etnie e la eventuale importanza dei fattori sociali ed economici; inoltre è importante l'identificazione di altri potenziali fattori di rischio di sviluppo di tale patologia in modo da mettere a punto strategie cliniche di prevenzione.

La diversa frequenza di GDM riportata dagli studi fino ad ora disponibili è comunque correlata anche alle diverse strategie di screening e diagnosi adottate nei vari paesi, perciò un punto cruciale è la definizione di un'unica strategia di screening e diagnosi che possa essere applicata in tutto il mondo.

In questo contesto lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse pregnancy Outcome) si è posto l'obiettivo di verificare la soglia glicemica correlata al rischio di outcome fetale negativo in termini di necessità di taglio cesareo, peso elevato alla nascita, ipoglicemia, ed iperinsulinemia del nato. Questo studio mondiale, realizzato in 9 nazioni, della durata di 7 anni, ha seguito 25.505 donne durante la gravidanza; tali donne, non affette da diabete prima della gravidanza, sono state sottoposte a carico orale di glucosio con 75 g di zucchero alla

24^a-32^a settimana di gestazione; le donne che presentavano valori di glicemia francamente patologici sono uscite dallo studio. I dati sono rimasti sconosciuti se il livello di glucosio plasmatico a digiuno era 105 mg per decilitro (5.8 mmol per litro) o meno e il livello di glucosio plasmatico a 2 ore era 200 mg per decilitro (11.1 mmol per litro) o meno. I risultati preliminari dello studio mostrano che esiste una relazione continua tra i valori glicemici materni e l'outcome materno e fetale della gravidanza. Gli esiti primari considerati erano: 1) un peso alla nascita al di sopra del 90° percentile per età gestazionale, 2) il taglio cesareo primario, 3) l'ipoglicemia del neonato diagnosticata clinicamente e 4) i livelli sierici di C-peptide nel funicolo al di sopra del 90° percentile. Gli esiti secondari considerati erano 1) il parto prima delle 37 settimane di gestazione, 2) la distocia di spalla o un danno alla nascita, 3) la necessità di cure intensive neonatali, 4) l'iperbilirubinemia e 5) la preeclampsia.

E' auspicabile che al più presto tali risultati vengano utilizzati per la definizione di criteri basati sull'outcome per classificare il metabolismo glucidico in gravidanza e per stabilire le soglie glicemiche che permettano di fare diagnosi di GDM utilizzando la curva con 75 g di glucosio (43).

Bibliografia

- 1) Di Cianni G, Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Dalfrà MG, Di Benedetto A, Lencioni C, Napoli A, Torlone E, Vitacolonna E. Progetto Giunone, Diabete e Gravidanza. Società Italiana di Diabetologia. 2008.
- 2) Bloomgarden ZT. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: diabetes and pregnancy. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1699-702
- 3) Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ., Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec; 90(6):869-73.
- 4) Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus: who to test. How to test. *Diabetes Care*. 1998 Nov;21(11):1789.
- 5) Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med*. 1990 Dec;77(284):1219-28.
- 6) Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):611-7.
- 7) Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Dec;28(4):709-29, viii. Review.
- 8) Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Goebelsmann UT, Lowensohn RI, Nochimson D, Cetrulo C, Quilligan EJ. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Dec 1;129(7):723-32.
- 9) Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I, Epstein MF, Singh S, Neff RK. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jul 1;131(5):560-80.
- 10) Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):898-903.
- 11) Roversi GD, Gargiulo M, Nicolini U, Pedretti E, Marini A, Barbarani V, Peneff P. A new approach to the treatment of diabetic pregnant women. Report of 479 cases seen from 1963 to 1975. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Nov 1;135(5):567-76.

- 12) Alberico S, Strazzanti C, De Santo D, De Seta F, Lenardon P, Bernardon M, Zicari S, Guaschino S. Gestational diabetes: universal or selective screening?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Dec;16(6):331-7.
- 13) The Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24(1): S5-S20
- 14) Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):798-802.
- 15) Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune?. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1560-71
- 16) Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):869-73.
- 17) Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1532-9.
- 18) ACOG Practice Bulletin. Gestational diabetes. Number 30, September 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-38.
- 19) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):611-5.
- 20) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol.* 1996 Jul;13(5):293-6
- 21) Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Hod M. Gestational diabetes mellitus--implications of different treatment protocols. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Jun;17(6):847-52.
- 22) Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol.* 1985 Dec;66(6):762-8.
- 23) Sokol RJ, Blackwell SC. ACOG practice bulletin: Shoulder dystocia. Number 40, November 2002. (Replaces practice pattern number 7, October 1997). American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jan;80(1):87-92.

- 24) Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6
- 25) Benedetti TJ, Gabbe SG. Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol.* 1978 Nov;52(5):526-9
- 26) Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1118-21
- 27) Simhayoff N, Sheiner E, Levy A, Hammel RD, Mazor M, Hallak M. To induce or not to induce labor: a macrosomic dilemma. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(3):121-5. Epub 2004 Jun 11.
- 28) Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug;90(2):235-9.
- 29) Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Dec;173(6):1753-8.
- 30) Reece EA, Hagay Z, Caseria D, Gay LJ, DeGennaro N. Do fiber-enriched diabetic diets have glucose-lowering effects in pregnancy?. *Am J Perinatol.* 1993 Jul;10(4):272-4.
- 31) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Aug;161(2):415-9.
- 32) Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spätling L. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus--results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med.* 1993;21(2):125-37.
- 33) Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1997 Jan;89(1):10-5
- 34) Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1994 Apr;17(4):275-83.
- 35) Hadden DR, Alexander A, McCance DR, Traub AI; Northern Ireland Diabetes Group; Ulster Obstetrical Society. Obstetric and diabetic care for pregnancy in diabetic women: 10 years outcome analysis, 1985-1995. *Diabet Med.* 2001 Jul;18(7):546-53.
- 36) Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:186-90.

- 37) De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1237-41
- 38) Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol*. 2005 Apr;25(4):241-4.
- 39) Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1251-7.
- 40) Pöyhönen-Alho M, Teramo K, Kaaja R. Treatment of gestational diabetes with short- or long-acting insulin and neonatal outcome: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Mar;81(3):258-9.
- 41) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1134-8.
- 42) Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs*. 2004;64(13):1401-17.
- 43) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Eng J Med* 2008 May 8; 358 (19): 1991-2002.

ASPETTI ENDOCRINI, DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI DELLE MENOMETRORRAGIE IN ETÀ PERIMENOPAUSALE

*Erika Rattighieri, Chiara Lanzoni, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Anna Lisa Campedelli,
Valerio M. Jasonni, Alessandro D. Genazzani*

Clinica Ostetrica Ginecologica, Centro di Endocrinologia Ginecologica
Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

La perimenopausa è una fase di transizione che può precedere la menopausa da pochi mesi ma anche di alcuni anni; può essere relativamente sintomatica ma il più delle volte presenta periodi di sintomatologia climaterica franca, anche molto intensa che perdurano qualche settimana e/o mese per poi scomparire lentamente ed essere seguiti da intervalli di totale benessere. Va detto che avere pochi sintomi o non averne affatto non vuol dire che le modificazioni biologiche della transizione la menopausa non ci siano o si siano arrestate. In questi casi si è ridotta la sensibilità del S.N.C. relativamente alla scarsa quota di estrogeni oppure l'ovaio ha temporaneamente ripreso a funzionare in modo sufficiente a coprire i fabbisogni in termini di ormoni steroidei (soprattutto per quanto concerne gli estrogeni).

È importante ricordare che durante il climaterio la donna è soggetta a diversi quadri clinici sintomatici che possono essere manifestazione di patologie importanti, tipiche dell'età adulta avanzata ma che possono anche essere semplicemente indice di modificazioni ormonali: forse la più evidente e sintomatica è la perdita ematica al di fuori dei normali giorni di ciclo

mestruale, meglio indicata con il termine di sanguinamento uterino anormale (DUB, dysfunctional uterine bleeding).

I sanguinamenti uterini si definiscono "anormali" sia per entità che per epoca di comparsa in cui accadono, e si possono manifestare con varie modalità associate tra loro; tali modalità sono:

- **Menorragia:** quando la perdita ematica mestruale è abbondante (> 80ml) e/o dura più a lungo del normale flusso mestruale, considerando che la normale durata della mestruazione è di 7 giorni;
- **Metrorragia:** quando la perdita ematica si verifica nel periodo intermestruale oppure durante la pre-pubertà o la post-menopausa, cioè in periodi nei quali non devono essere presenti perdite ematiche genitali;
- **Meno-metrorragie:** quando la perdita ematica abbondante inizia nel periodo mestruale e si continua nel periodo intermestruale in quantità più o meno abbondanti. [1]

I DUB possono aversi lungo tutto l'arco della vita riproduttiva della donna, dalla pubertà alla menopausa, più frequentemente però nei periodi della vita della donna in cui si verificano importanti trasformazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio con alterazioni sulla quota di ormoni sessuali prodotta dalle ovaie; sono quindi maggiormente esposte a queste

situazioni le giovani età al momento del passaggio alla piena maturità sessuale (20% dei casi) ed il climaterio (50% dei casi).

In quest'ultimo periodo infatti l'ovaio perde progressivamente la sua capacità di reclutare follicoli in numero sufficiente per poterne poi selezionare uno capace di maturare prima e ovulare dopo: questo è dovuto da un lato ad un esaurimento del numero globale di follicoli che, dopo anni di funzionamento dell'ovaio, si sono sempre più ridotti di numero e/o di efficienza biologica e dall'altro a delle modificazioni neuroendocrine indotte dall'invecchiamento dell'asse ipotalamo-ipofisi, divenuto assai più sensibile alle variazioni dei livelli di estrogeni. Tutto ciò determina cicli sempre più irregolari, sia in termini di durata sia in termini di quantità, cicli spesso anovulatori e di conseguenza è frequente la comparsa di periodi di mancata mestruazione e di sintomatologia climaterica.

La sintomatologia durante questo periodo di transizione dall'età fertile all'età menopausale si caratterizza per la comparsa di sintomi di natura vasomotoria (vampate di calore improvvise, palpitazioni, sudorazioni profuse specialmente durante le ore notturne...) e sintomi di natura neurovegetativa (irritabilità, nervosismo, ansia, astenia persistente, stati depressivi). Tutto l'insieme di questi sintomi sono indice di una chiara difficoltà dell'ovaio a funzionare in modo corretto e quindi non producendo così più in modo continuativo e in una quota sufficiente gli steroidi sessuali (in specie l'estradiolo).

In realtà i cambiamenti che si realizzano nella fase perimenopausale sono così complessi e collegati tra loro che è difficile trovare un solo agente causale responsabile di un determinato segno/sintomo clinico insorto in questo periodo. Infatti già qualche anno prima della menopausa la regolazione endocrina del ciclo mestruale presenta delle modificazioni: l'ovaio, infatti, con il passare degli anni, va incontro ad una progressiva riduzione del numero dei follicoli ovarici e della loro qualità biologica. Inoltre assieme a una progressiva riduzione anche della quantità di recettori per le gonadotropine presenti sulla sua superficie, i livelli dell'AMH (anti-Mullerian hormone) e della inibina A e B cambiano, determinando così un lento ma continuo incremento dei livelli di FSH e una lenta ma continua riduzione dei livelli di estradiolo e progesterone. In questo periodo, anche con cicli mestruali abbastanza regolari, i livelli di FSH appaiono elevati in fase follicolare più di quanto dovrebbero essere, a voler giustificare che per indurre la maturazione follicolare e poi l'ovulazione le strutture ovariche necessitano di una maggiore stimolazione.

Va infatti considerato con sospetto un $FSH > 12-15 \text{ mUI/ml}$ in 3°- 4° giornata del ciclo mestruale; l'ormone luteinizzante (LH) al contrario, non si modifica più di tanto, almeno fino a quando si hanno ancora ovulazioni e quindi anche relativamente adeguate produzioni di steroidi gonadici. Con il ridursi del numero di follicoli e soprattutto con il ridursi di quelli reclutati all'inizio di ogni ciclo, la quantità di recettori per l'FSH presenti sulle cellule della granulosa comincia a ridursi assieme all'AMH e

all'inibina, portando poi anche alla riduzione della sintesi di estradiolo ma più che altro cambiando il controllo di feedback sull'ipofisi. Per un meccanismo di compenso l'FSH inizia ad essere secreto in quantità maggiori. Quando il numero dei follicoli ovarici si riduce in perimenopausa, si riducono le possibilità di cicli ovulatori ma si riduce anche la quantità di inibina e AMH prodotta, con conseguente innalzamento dei livelli di FSH. Quando l'ovaio non risponderà più allo stimolo gonadotropinico i livelli di FSH raggiungeranno anche i 50-100mIU/ml e i livelli di LH arriveranno a 30-60mIU/ml: tutto questo si verifica normalmente in almeno 30-50 giorni da quando l'ovaio cessa completamente di funzionare.

È importante tenere presente che nel passaggio dalla perimenopausa alla amenorrea menopausale l'organismo femminile non rimane del tutto privo di estrogeni: si osserva infatti una caduta dei livelli di estradiolo, mentre i livelli di estrone (prodotto dall'aromatizzazione degli androgeni ovarici e surrenalici liberi a livello del tessuto adiposo) rimangono pressoché invariati. Gli androgeni d'altro canto non subiscono grosse variazioni: a causa dell'ipoestrogenismo si riduce la produzione dell'SHBG (la proteina legante gli steroidi plasmatici) a cui è legata la maggior parte del testosterone circolante (avendo quest'ultimo una maggiore affinità per l'SHBG rispetto all'androstenedione), quindi i livelli di quest'ultimo saranno più bassi rispetto a quelli dell'androstenedione. Queste modificazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio non sembrano interessare gli ormoni dell'ipofisi

anteriore quali TSH, PRL, GH, ACTH, mentre per ovvie ragioni di compenso è fortemente aumentata la produzione del GnRH ipotalamico. Come già accennato precedentemente, durante la perimenopausa compaiono tutta una serie di sintomi dovuti sia agli effetti dell'ipoestrogenismo sull'ipotalamo e sul sistema limbico sia all'interazione tra gli steroidi gonadici e i molti neuropeptidi e neurotrasmettitori che sono alla base della regolazione e modulazione di tutti i sintomi neurovegetativi e psicologici.[2]

Quanto detto fino ad ora ci permette di capire le basi biologiche delle modificazioni ormonali, ormai già note da anni, che si verificano nella donna al termine della vita fertile. In realtà quando ci troviamo di fronte ad una paziente che ci riferisce la comparsa di perdite ematiche uterine dobbiamo tenere presente che in questo periodo le possibili cause di questo quadro clinico sono molteplici, per cui dobbiamo valutare la situazione al fine di escludere le condizioni "parafisiologiche" della transizione menopausa, leda quelle che sono vere problematiche patologiche. La diagnostica deve quindi porsi tra:

- **Infezioni dell'area genitale**
- **Malattie sistemiche** (alterazioni della coagulazione, malattie epatiche, malattie renali, tireopatie, malattie del surrene, emopatie)
- IUD
- **Farmaci** (ormoni esogeni, anticoagulanti, FANS, salicilati, digitalici, fenotiazine)
- **Cause organiche** (traumi, fibromi uterini, polipi endometriali, iperplasia endometriale, K endometrio, K cervice)
- **Cause disfunzionali** (anovulazione con basso E2, anovulazione con alta E2, cisti

ovariche funzionali, insufficienza del corpo luteo), vera forma legata alla transizione menopausale [3]

Approccio diagnostico

Di fronte ad un sanguinamento uterino si deve capire di che tipo di sanguinamento si tratta: durante la perimenopausa le forme disfunzionali sono la conseguenza di una prolungata stimolazione dell'endometrio da parte degli estrogeni, i cui livelli sono fluttuanti, ma per lo più elevati (iperestrogenismo relativo), la cui azione non viene contrastata dalla presenza di adeguate quantità di progesterone a causa del ripetersi di una condizione di anovularietà dovuta al fallimento funzionale dell'ovaio. In questi casi l'endometrio presenta per lo più un aspetto proliferativo più o meno accentuato, con caratteristiche variabili dall'iperplasia ghiandolare semplice, all'iperplasia ghiandolare cistica, fino a quella adenomatosa. Il sanguinamento di solito viene dopo che si ha una riduzione repentina dei livelli estrogenici, che porta all'irregolare sfaldamento dell'endometrio ispessito. L'entità del sanguinamento che si verifica in questi casi e la sua durata devono essere considerati anche in relazione ad eventuali alterazioni dei meccanismi locali endometriali, a carico della produzione locale di prostaglandine (PG), di eparina, dei processi di fibrinolisi tutti parzialmente dipendenti dalle stimolazioni estro-progestiniche.

Le forme organiche, invece, più frequenti in questo periodo della donna piuttosto che in età

giovane e fertile, sono soprattutto rappresentate da polipi endometriali, da neoplasie a carico dell'endometrio o della cervice. Al momento della visita è importante valutare l'entità del sanguinamento: più il sanguinamento uterino è intenso e prolungato nel tempo e più la probabilità che riconosca una causa organica è elevata, intorno al 40-50% dei casi; per altro cercare di quantificare l'entità del sanguinamento è importante per una corretta programmazione terapeutica successiva. Non dimentichiamo che perdite ematiche abbondanti possono portare a serie conseguenze a livello ematologico, in particolare possono determinare quadri di anemia più o meno marcati. Come già detto di fronte ad una paziente che lamenta sanguinamento uterino anomalo, è necessario innanzitutto stabilire la natura del sanguinamento, tenendo comunque presente che la diagnosi di sanguinamento disfunzionale è soltanto una diagnosi di esclusione. È quindi importante fare un'anamnesi accurata, indagando il tempo e le modalità di comparsa dell'emorragia, l'eventuale associazione con altri sintomi ginecologici e non, l'abitudine dell'evento; anche l'indagine su eventuali terapie in atto non va trascurata, in particolare non bisogna trascurare l'assunzione di terapie ormonali (contraccettivi orali, progestinici, IUD) e terapie con FANS e/o anticoagulanti, così come non bisogna dimenticare di indagare sull'eventuale esistenza di malattie sistemiche capaci di alterare la coagulazione, renali, epatiche, endocrine. Molto importante risulta l'esclusione di un'eventuale gravidanza in cor-

so, cosa molto improbabile nel periodo climaterico ma non impossibile.

Un'accurata visita ginecologica: permette di verificare la presenza di lesioni o patologie organiche a carico della cervice e del corpo uterino. Per non sottovalutare la presenza di carenze ematologiche vanno eseguiti alcuni esami di laboratorio quali lo studio della crasi ematica e della funzione coagulatoria, lo studio della funzionalità epatica e il dosaggio dei markers neoplastici (CEA, CA125, AFP, hCG). Se il sanguinamento uterino è un evento che con relativa frequenza si ripete, va allora fatto anche un dosaggio ormonale (eseguito in 6°-8°, 14°-17° e 22°-25° giornata del ciclo) di LH, FSH, estradiolo, progesterone, testosterone, prolattina, 17OHP, cortisolo, e in almeno un prelievo dosare anche TSH, fT3, fT4. Questa valutazione ormonale è mirata ad accertare la presenza o meno di ovulazione e quindi di un'adeguata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, la funzionalità tiroidea e cortico-surrenalica che possano giustificare il sanguinamento. Utile per la diagnosi di eventuali lesioni cervicali è anche il Pap-test, meglio se eseguito nell'ambito di una colposcopia. Tra gli esami strumentali più importanti c'è l'ecografia trans vaginale, che rappresenta l'esame in grado di escludere (o confermare) la presenza di lesioni intracavitare: la rima endometriale, che appare come un'"interface ecogenica" nella porzione centrale della cavità uterina, può essere deformata da miomi sottomucosi che appaiono all'ecografia come formazioni nodulari con margini ben definiti, struttura eterogenea ed ecogenicità mista, o da polipi che pre-

sentano una ecogenicità simile a quella dell'endometrio; questa metodica permette inoltre l'identificazione di quadri di adenomiosi diffusa, che appare come un'area a margini indistinti di miometrio eterogeneo. Le caratteristiche dell'endometrio, che dipendono fondamentalmente dai livelli circolanti di steroidi gonadici, condizionano in certa misura il suo aspetto ecografico: un ispessimento anomalo può essere indicativo sia di una patologia benigna che maligna; si ritiene che se lo spessore misurato con l'ecografia transvaginale è inferiore a 5 mm (in epoca post-mestruale) il rischio di alterazione neoplastica è minimo [3].

Uno studio di Vercellini compiuto su 770 donne menorragiche ha messo in evidenza come l'ecografia transvaginale abbia una sensibilità del 96%, una specificità dell'86% ed un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 91 e 94% nella diagnosi di patologie intrauterine [4]. Un lavoro ha valutato 106 pazienti in premenopausa ed ha messo a confronto l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale, della sonoisterografia, dell'isteroscopia e della RMN nello studio della patologia della cavità uterina evidenziando come l'ecografia sia quella meno affidabile, con una sensibilità del 69% e una specificità dell'83% [5]. È decisamente ovvio che l'ecografia è l'approccio diagnostico ottimale in quanto, permettendo una valutazione complessiva della sfera genitale ed essendo solo minimamente invasiva, viene comunque eseguita come primo esame in pochi minuti anche in Pronto Soccorso da un ginecologo che può facilmente correlare il quadro clinico con il

quadro ecografico. Qualora si volesse e si avesse intenzione di approfondire gli accertamenti, si potrebbe proporre l'isterosonografia o l'isteroscopia. L'isterosonografia tramite l'introduzione nella cavità uterina nel corso dell'ecografia transvaginale di una soluzione salina o di particolari mezzi di contrasto, permette di valutarne con maggiore attendibilità la morfologia della cavità uterina: in particolare questa metodica permette di definirne i contorni ed eventualmente di evidenziare se ci sono lesioni intramurali o intracavitarie, dato importante ai fini della valutazione pre-operatoria [6].

La metodica che oggi giorno sembra essere la più affidabile nella valutazione del sanguinamento uterino anomalo è l'isteroscopia: essa offre il vantaggio della visione sia diretta sia panoramica del canale cervicale e della cavità uterina, permettendo inoltre di evidenziare la presenza di miomi e polipi endometriali precisandone caratteristiche, dimensioni, base d'impianto, sede e di procedere immediatamente al loro trattamento endoscopico; l'esame, ormai ad esecuzione ambulatoriale, non richiede l'uso dell'anestesia né della dilatazione del canale cervicale, in quanto si utilizza l'endoscopio a fibre ottiche di Hamou con calibro esterno di soli 5 mm. L'introduzione di isteroscopi con ottica di diametro di soli 2,9 mm e un sistema di camicie operative a flusso continuo ha consentito di raggiungere una maggior compliance della paziente e la possibilità di eseguire, nello stesso momento diagnostico, anche piccole procedure chirurgiche (biopsie mirate, polipectomie). L'isteroscopia ha una sensibilità dell'84% e una specificità

dell'88%, valori sovrapponibili a quelli della sonoisterografia [5]. La procedura diagnostica largamente utilizzata in passato è il curettage o la revisione di cavità: questa tecnica, molto più invasiva dell'isteroscopia con canula di Novak, consente di prelevare una quantità di mucosa più consistente e permette una diagnosi certa in presenza di lesioni estese dell'endometrio; è però ben documentata la sua minor accuratezza diagnostica in caso di lesioni focali. Infatti uno studio di Bettocchi et al. compiuto su 400 pazienti affette da DUB sottoposte a curettage e nei 2 mesi successivi a isterectomia a causa del riscontro istologico o per la persistenza della sintomatologia, ha concluso che tale tecnica è inaffidabile, avendo fallito la diagnosi di patologia intrauterina nel 62,5% dei casi. Tutti i disordini endometriali scoperti al curettage erano peraltro persistenti al momento dell'isterectomia e questo dato smentisce il supposto valore "terapeutico" dell'esame di cavità [7].

Approccio terapeutico

Sia per il numero di donne in perimenopausa colpite dai sanguinamenti uterini anomali sia per le conseguenze debilitanti che questo gruppo di patologie determina è importante fare una corretta diagnosi nel più breve tempo possibile, in modo da attuare tempestivamente l'intervento terapeutico più adeguato; gli obiettivi della terapia sono:

- Rimozione della causa determinante il sanguinamento
- Riduzione del sanguinamento mestruale

- Prevenzione di eventuali complicanze (per es. anemia sideropenica)
- Miglioramento della qualità di vita
- Prevenzione delle recidive

Per i sanguinamenti anomali di natura organica l'approccio terapeutico è soprattutto di tipo chirurgico, con rimozione della causa del sanguinamento in certi casi fino all'isterectomia; sicuramente più interessante, per le possibilità terapeutiche a disposizione, è il trattamento sia farmacologico che chirurgico per i sanguinamenti di natura disfunzionali [8].

Terapia medica:

Sono vari i presidi farmacologici disponibili per agire in caso di DUB e sono suddivisi per tipologia:

- Antifibrinolitici
- Fans
- Estrogeni
- Progesterone e derivati
- Estro-progestinici
- Danazolo
- Gestrinone
- Desmopressina

Dato che nell'endometrio di donne affette da DUB è stato rilevato un elevato livello di attivatori del plasminogeno, un gruppo di enzimi in grado di favorire l'attivazione della fibrinolisi, si può in caso di DUB impiegare degli antifibrinolitici come l'acido aminocaproico (3 gr al dì per 3 giorni seguiti da un dosaggio progressivamente minore) o l'acido tranexanico (4 gr al dì per 3 giorni): il loro utilizzo rimane comunque limitato a causa degli effetti collaterali che compaiono a questi dosaggi quali nausea, vomito, diarrea, addominalgia, vertigini, cefale-

a. Va detto che questi farmaci possono avere un effetto relativo in acuto in quanto sono farmaci che agiscono sui meccanismi della coagulazione e del sanguinamento stesso e non sulla causa a monte che lo determina (per esempio gli squilibri ormonali) [9].

In alternativa si può usare i FANS, meglio quando la donna presenta ancora cicli ovulatori. Questi sono farmaci in grado di inibire la produzione di prostacicline, un antagonista del trombossano, i cui livelli aumentano notevolmente in corso di menorragia: in questo modo il trombossano può esercitare la sua azione pro-aggregante sulle piastrine riducendo così il sanguinamento. Il trattamento con naprossene o acido mefenamico, i due FANS più utilizzati, deve essere cominciato subito all'inizio del sanguinamento e protratto per 3-4 giorni [3].

Nella maggior parte dei casi però il sanguinamento anomalo nella perimenopausa si manifesta dopo un periodo di amenorrea più o meno prolungato: in questi casi la terapia più adeguata è l'uso di un progestinico, capace di bilanciare gli effetti di un'iperstimolazione estrogenica sull'endometrio non controbilanciato da adeguati livelli di progesterone endogeno [10]. I principali composti ad attività progestinica presenti in commercio sono:

Progesterone e derivati simili	Progesterone micronizzato Diidroprogesterone
---------------------------------------	---

	Medrogestone Nomegestrolo acetato Progesterone acetato
Derivati del 17-α-idrossiprogesterone	Ciproterone acetato Clormadinone acetato Medrossiprogesterone acetato (MAP) Megestrolo acetato
Derivati del 19-nor-testosterone	Desogestrel (DSG) Gestodene (GSD) Levonorgestrel Noretindrone (noretisterone) Noretindrone acetato Norgestimate
Derivati del 17-α-spirolattone	Drospirenone

Il progesterone naturale, estratto dalla soia e dalla radice della *Discorea messicana*, possiede diversi effetti compreso quello di controllare il DUB. Purtroppo però esso è poco assorbito se assunto per os, e nonostante il legame con specifiche proteine vettrici la sua emivita è di soli 5 minuti [11]. Oggi è disponibile il progesterone micronizzato che ha un'emivita più lunga e può essere usato sia per os che per via vaginale; per alcuni effetti collaterali (nausea, cefalea, vertigini, sonnolenza) non sempre è ben tollerato a dosaggi terapeutici di 200 mg/die. Si può quindi usare degli analoghi sintetici del progesterone, detti appunto progestinici, capaci di superare questi limiti e di esprimere gli effetti clinici favorevoli del progesterone. I progestinici, in dosi farmacologiche, han-

no una potente azione anti-estrogenica dipendente:

- Dalla loro capacità di convertire l'estradiolo in estrone, rapidamente eliminato dalla cellula, grazie alla stimolazione della 17-beta-idrossi-steroidogenasi e delle sulfotrasferasi;
- Dalla loro capacità di inibire e/o ridurre la sintesi dei recettori per gli estrogeni;
- Dalla soppressione della trascrizione di oncogeni indotta dagli estrogeni [10].

In questo modo i progestinici possono indurre un importante effetto anti-mitotico e di inibizione della crescita a livello endometriale, inducendo al tempo stesso una trasformazione secretiva dell'endometrio e la regressione di un'eventuale iperplasia. Esistono varie generazioni di progestinici classificati in base al loro anno di scoperta:

- Progestinici di I generazione (anni '50-'60): noretisterone, noretinodrel, linestrenolo, ciproterone acetato, clormadinone acetato
- Progestinici di II generazione (anni '70): norgestrel, levonorgestrel
- Progestinici di III generazione (anni '80): gestodene, desogestrel, norgestimate
- Progestinici di IV generazione (2000): drospirenone

Tra i vari progestinici ci sono molte differenze proprio per la diversa attività biologica e la relativa potenza: ogni progestinico possiede una maggiore o minore capacità di mimare quelle che sono le funzioni biologiche indotte

dal progesterone naturale; oltre all'attività progestinica ognuno di questi composti possiede altre attività biologiche rappresentate dagli effetti estrogenici, anti-estrogenici, androgenici, anti-androgenici e aldosterone – antagonista (effetto anti-mineralcorticoide: questa attività si contrappone allo stimolo dell'etinilestradiolo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, portando ad un aumento dell'escrezione di sodio e acqua; la ritenzione di sodio viene ridotta con conseguente beneficio sulla tensione mammaria, edema, aumento di peso). Particolare attenzione è necessaria per l'attività androgenica di questi composti, soprattutto per le ripercussioni che hanno a livello del distretto cardiovascolare: il progesterone naturale possiede bassissima attività androgenica, mentre in genere i progestinici hanno un'elevata affinità per i recettori per gli androgeni che si manifesta con ritenzione idrica, meteorismo intestinale, riduzione dell'HDL, cefalea, disturbi dell'umore. Una maggior attività androgenica è riconosciuta per il levonorgestrel rispetto al MAP, medrogestone, diidroprogesterone, megestrolo acetato, GSD, DSG e norgestimate (quindi questi ultimi preparati dovrebbero essere preferiti qualora si voglia intraprendere un trattamento di media-lunga durata). Il progestinico andrà somministrato, in presenza di menometrorragia, alla dose di 10-20 mg/die dal 14° al 25° giorno del ciclo mestruale, in modo da ottenere una completa stabilizzazione endometriale, con l'induzione di uno stato pre-deciduale e l'arresto del flusso. Al momento della sospensione si avrà un sanguinamento

da privazione che coinvolgerà tutto l'endometrio in maniera sincrona.

Relativamente al progesterone dobbiamo dire che se possibile è il prodotto più "naturale" da usare in quanto del tutto uguale a quello endogeno e prodotto dall'ovaio. La micronizzazione del progesterone è una metodica che tende a ridurre le dimensioni della molecola e ad aumentarne la solubilità: in questo modo viene notevolmente aumentata l'emivita plasmatica e ridotto il suo catabolismo nell'intestino, aumentandone così la sua biodisponibilità [12]. Il progesterone micronizzato somministrato alla dose di 200-300 mg/die dal 13° al 25° giorno del ciclo mestruale stabilizza la fase luteale, può migliorare il tono dell'umore (il progesterone è il precursore dell'allopregnanolone nel SNC) e non riduce la concentrazione dell'HDL: talvolta gli effetti collaterali possono essere l'affaticabilità e la sonnolenza, ovviabili con l'assunzione del farmaco prima di andare a dormire, ma tendono a scomparire dopo qualche giorno di trattamento [13].

Per sfruttare al massimo le proprietà antiestrogeniche dei progestinici riducendo gli effetti sistemici indesiderati esistono i dispositivi intrauterini medicati al levonorgestrel: in uno studio di Stewart nel 2001 si è dimostrato che l'uso dei dispositivi riduce il sanguinamento del 74-97% dei casi con un'efficacia superiore a quella dell'acido tranexanico e di poco inferiore a quella dell'ablazione endometriale [14].

Meno utilizzato, soprattutto nelle donne in perimenopausa (è infatti utilizzato soprattutto

nelle donne giovani o in quelle in terapia con estro-progestinici), è l'uso dei soli estrogeni ad alte dosi per trattare prolungati episodi di DUB: in questi casi molte volte l'epitelio è per gran parte stato eliminato con le perdite ematiche e pertanto il progestinico non è in grado di esercitare la sua azione [15, 16]. Gli estrogeni vengono impiegati grazie alla loro capacità, a dosi farmacologiche, di indurre una proliferazione della mucosa endometriale; per altro gli estrogeni ad alte dosi sono in grado di indurre la sintesi epatica del fibrinogeno e dei fattori V, VII, IX, X della coagulazione, riducendo i livelli di antitrombina III, stimolano l'aggregazione piastrinica e quindi l'emostasi. Alla cessazione della menorragia, per evitare il ripetersi di nuovi episodi, la paziente potrà essere trattata con dei progestinici [16]. La sola terapia con estrogeni ad alte dosi è poco utilizzata anche per l'elevato rischio trombo-embolico nei grossi vasi sia arteriosi che venosi (sia microcircolo arterioso, sia sistema venoso profondo) a cui si può associare l'utilizzo dei soli estrogeni varia in termini di quantità in funzione dell'entità del sanguinamento: se il sanguinamento è improvviso e intenso, sarà conveniente somministrare dosi elevate di estrogeni, fino a 25 mg di estrogeni coniugati per via endovenosa ogni 4 ore, fino a quando il sanguinamento non si arresta e, al massimo, per 12 ore. L'estrogeno agisce stimolando una massiva coagulazione a livello vascolare, ma anche stimolando l'attività mitotica e la crescita dell'endometrio. Contemporaneamente viene poi iniziato un trattamento estro-progestinico.

Se il sanguinamento è di minore entità le dosi iniziali di estrogeno possono essere più ridotte.

Risolta la fase acuta, la paziente potrà assumere un contraccettivo estro-progestinico orale, dal primo giorno del sanguinamento da privazione progestinica. È infatti dimostrato che, in assenza di patologia organica, l'utilizzo di un estro-progestinico riduce il flusso mestruale del 60% per effetto della riduzione della proliferazione endometriale: in questo modo, oltre ad ovviare all'iperestrogenismo relativo, si otterrà anche un utile effetto contraccettivo, dal momento che donne in perimenopausa possono comunque presentare sporadiche e imprevedibili ovulazioni [3].

Poco utilizzato nelle metrorragie disfunzionali perimenopausali ma importante da ricordare è l'uso del danazolo, uno steroide sintetico, derivato isossazolico del 17- α -etiniltestosterone con effetti androgenici e misti progestinici e antiprogestinici: impedisce l'ovulazione bloccando il picco preovulatorio di LH e FSH, induce bassi livelli circolanti di estrogeni e progesterone, in quanto inibisce la sintesi degli enzimi della steroidogenesi, aumenta la quota di testosterone libero. Proprio il testosterone sarebbe responsabile dell'atrofia endometriale e della progressiva riduzione dei flussi mestruali che si verifica con dosaggi di 200-400mg/die dopo circa 3 mesi di terapia (per ridurre al minimo gli effetti collaterali legati all'uso del danazolo quali acne, irsutismo, aumento di peso, alterazioni del timbro della voce, riduzione del volume delle mammelle, edema, seborrea,

vampate di calore è meglio utilizzare la dose di 200 mg/die) [15-17].

E' stato anche proposto l'uso degli agonisti del GnRH: la loro azione si traduce in un massivo rilascio di LH e FSH iniziale con conseguente desensibilizzazione ipofisaria al GnRH endogeno (fenomeno della "down regulation" recettoriale) in grado di determinare un quadro di ipogonadismo ipogonadotropo reversibile, caratterizzato da bassi livelli di estrogeni e assenza di progesterone; gli importanti effetti collaterali legati alla brusca caduta dei livelli di estrogeni (vampate di calore, alterazioni del tono dell'umore fino ad un quadro depressivo, calo della libido, osteoporosi), sommati ai costi elevati dei farmaci limitano l'impiego di questi nella gestione a lungo termine dei DUB [18]. L'uso degli agonisti del GnRH è indicato nella gestione delle menometrorragie delle pazienti con gravi quadri di insufficienza renale, nella pazienti trapiantate o in quelle con gravi alterazioni della coagulazione oppure nelle pazienti in cui la meno-metrorragia ha determinato gravi stati di anemizzazione: un trattamento di 3-6 mesi con un'assenza di flussi permette un rapido recupero delle condizioni generali e dei parametri ematochimici. Per ottenere un rapido blocco devono essere utilizzate le formulazioni depot (3,75mg intramuscolo ogni 28 giorni), sicuramente più efficaci della somministrazione per via endonasale o sottocute. Gli analoghi del GnRH vengono frequentemente utilizzati nella preparazione farmacologica all'intervento di ablazione endometriale [19]: anche se con le formulazioni depot sopracitate con un mese di terapia si raggiunge l'assottigliamento

dell'endometrio, per essere certi che lo spessore endometriale sia inferiore ai 4 mm, la terapia viene continuata per 2-3 mesi. In uno studio di Tinelli et al. dove venivano messi a confronto il trattamento dei DUB con gli analoghi del GnRH e con il danazolo, si è visto che a parità di efficacia terapeutica nell'indurre uno stato di amenorrea si preferisce il trattamento con analoghi del GnRH per una minor comparsa di effetti collaterali e quindi una maggior compliance della paziente al trattamento [20].

Nelle pazienti con sanguinamenti anomali e abbondanti, dovuti a turbe della coagulazione, che non hanno risposto ad altri trattamenti, può essere efficace la desmopressina, un analogo sintetico della arginina - vasopressina; la sua azione è dovuta al rapido aumento del fattore VIII e si protrae per circa 8 ore. Viene utilizzata sottoforma di spray nasale, ma soprattutto per via endovenosa [3].

Terapia chirurgica:

Nei casi che non rispondono alla terapia medica o in cui la perdita ematica è particolarmente intensa e profusa può rendersi necessario ricorrere al trattamento chirurgico, con l'asportazione dell'endometrio si blocca rapidamente il sanguinamento e si può effettuare l'esame istologico della mucosa asportata. L'esame della cavità uterina è particolarmente indicato in tutte quelle pazienti con sanguinamenti uterini disfunzionali acuti massivi, che abbiano provocato anemia ed ipovolemia, nelle donne in età perimenopausale (ad elevato rischio neoplastico), in tutte le pazienti in cui

una terapia medica anche prolungata non abbia avuto effetto. L'esame della cavità uterina, rimuovendo l'endometrio iperplastico permette da una parte l'esecuzione dell'esame istologico del materiale asportato e quindi di escludere eventuali patologie neoplastiche ma dall'altra è una soluzione temporanea in quanto non viene rimossa la vera patologia del sanguinamento ma solo il materiale endometriale che con l'emorragia verrebbe eliminato.

L'ablazione (distruzione) dell'endometrio non rappresenta solo l'alternativa all'isterectomia, ma piuttosto una valida scelta terapeutica soprattutto nelle pazienti a grosso rischio chirurgico o che preferiscono evitare un intervento come l'isterectomia. L'ablazione dell'endometrio viene eseguita per via isteroscopia. Il trattamento pre-operatorio delle pazienti con analoghi del GnRH o con progestinici o danazolo, inducendo una soppressione dell'endometrio fino quasi all'atrofia, può facilitare il trattamento chirurgico. La distruzione dello strato mucoso e della parte più interna del miometrio è tale da impedire la ricrescita

endometriale a partire dagli sfondati ghiandolari risparmiati. Con questa metodica è però necessario un follow-up mediante ecografia transvaginale per lungo tempo in modo da evitare che frammenti di endometrio conservati vadano incontro a trasformazione carcinomatosa. Nonostante quanto detto fino ad ora l'isterectomia deve comunque essere considerata ancora la terapia definitiva dei sanguinamenti uterini anomali cronici persistenti, che non rispondono alle terapie mediche; l'isterectomia è soprattutto indicata nelle pazienti di oltre 40 anni, che non desiderano gravidanze e che non possono fare terapie contraccettive [21-23].

Conclusioni:

Il quadro del sanguinamento uterino anomalo (DUB) richiede quindi una precisa ricerca delle cause fisiopatologiche e solo se queste sono correttamente individuate la soluzione proposta sarà sicuramente quella adeguata ad evitare il ripetersi dell'evento.

Bibliografia

1. A.D.Genazzani. "La menopausa e il suo trattamento". Endocrinologia Ginecologica, 2004, Editeam Editore,
2. A.D.Genazzani, F.Petraglia. "Modificazioni neuroendocrinologiche in pre e post-menopausa", Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia (APOG) (Endocrinologia), 1999
3. G.Pescetto, L.De Cecco, D.Pecorari, N.Ragni. Ginecologia e Ostetricia, cap.7 "Alterazioni mestruali, Sanguinamenti Uterini Anomali"
4. P.Vercellini, I.Cortesi, S.Oldani, M.Moschetta, O.De Giorgi, PG Crosignani "The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Reprod 1997;12:1768-71

5. M.DUEholm, E.Lundorf, ES Hansen, S.Ledertoug, F.Olesen. "Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy". *Fertil Steril* 2001;76:350-7
6. E. Cicinelli, F. Romano, PS Anastasio, N. Blasi, C. Parisi, P. Galantino. "Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous mioma". *Obstet Gynecol* 1995;85:42-7
7. S. Bertocchi, O. Ceci, M. Vicino, F. Mareello, L. Impedovo, L. Selvaggi. "Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage". *Fertil Steril* 2001;75:803-5
8. M. Luerti, P. Vercellini "Menometrorragie premenopausali ed il sanguinamento uterino disfunzionale"
9. A.Lethaby, C.Farquhar, I.Cooke. "Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding". *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD0002494
10. C.Nappi, C.Di Carlo. "Terapia con steroidi sessuali in premenopausa" *APOG-Endocrinologia* 1998;2:88-94
11. BS.Apgar , G.Greenberg. "Using progestins in clinical practice". *Am Acad Fam Physicians* 2000;62:1839-46
12. ML.Padwick, J.Endacott. "Pharmacokinetics of oral micronized progesterone" *Maturitas* 1984;6:161-5
13. S.Saarikoski, M.Yliskoski, I.Penttila "Sequential use of norethisterone and natural progesterone in pre-menopausal bleeding disorder" *Maturitas* 1990;12:89-97
14. A.Stewart, C.Cummins, L.Gold, R.Jordan, W.Phillips "the effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review" *BJOG* 2001;108:74-86
15. L.Ciotta, A.Cianci, E.Marletta "Le metrorragie disfunzionali della premenopausa" *APOG-Endocrinologia* 1997;1:42-7
16. C.Di Carlo, C.Nappi "Le meno-metrorragie tra i 20 e i 40 anni: cause funzionali e iatrogene" *APOG-Endocrinologia* 1997;1:34-41
17. KI.Forbes, M.Dowsett, GL Rose, JE Mudge, SL. Jeffcoare "Dosage related effects of Danazol on sex hormone binding globuline and free and total androgen levels" *Clinical Endocrinology* 1986;25:597-605
18. AJ Friedman "GnRH agonist: patient selection, drug information, monitoring and side effects" In: Barbieri RL, Friedman AJ, editors "Gonadotropin releasing hormone analogs" NewYork:Elsevier Science Pub Co 1991 p.17
19. RF. Valle "Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: role of GnRH agonist" *Int J.Gynecol. Obstet.* 1993;41:3-15
20. F.G.Tinelli, A.Tinelli, T.Menis, R.Tinelli, A.perrone "Valutazione dell'efficaci di un trattamento con analoghi del GnRH vs danazolo nella terapia delle meno metrorragie disfunzionali in donne in perimenopausa" *Minerva Ginecol.* 2002;54:499-504
21. P.G.Crosignani, P.Vercellini, G.Apolone, O.De Giorgi, I.Cortesi, M.Maschia "Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia" *Am.J. Obstet. Gynecol.*1997;171,95
22. P.G.Crosignani, P.Vercellini, S.Oldani, O.De Giorgi, G.Aimi, I.Cortesi "A levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional bleeding" *Obstet.Gynecol.* 1997;90, 257
23. P.Vercellini, S.Oldani, O.De Giorgi, G.Aimi, P.G.Crosignani "Le meno metrorragie tra i 20 e i 40 anni: cause organiche". In *Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia (APOG)* 1997;1,27

