



# il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta Monografie  
2010



**Il presente libro** è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2010 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

**Per maggiori informazioni contattare**

Prof. Alessandro Genazzani  
Clinica Ostetrica Ginecologica  
Università di Modena e Reggio Emilia  
Via del Pozzo 71  
41100 MODENA  
FAX: (39) 059 42224394  
Email: [algen@unimo.it](mailto:algen@unimo.it)

|                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Il carcinoma mammario: diagnostica e trattamento chirurgico nella donna tra età fertile e premenopausa.<br><i>Alberto Farinetti</i>                                                                                                  | 1  |
| Il clomifene citrato nel trattamento della infertilità in ambulatorio: dalla scelta della paziente allo schema di trattamento.<br><i>Paolo Giovanni Artini, Francesca Papini, Maria Ruggiero, Olga Maria Di Berardino, Vito Cela</i> | 2  |
| La scelta del contraccettivo per la cura dell'acne e degli inestetismi della cute nella paziente con PCOS<br><i>Franca Fruzzetti, Daria Perini</i>                                                                                   | 15 |
| La sindrome premestruale: clinica, fisiopatologia e indicazioni terapeutiche.<br><i>Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Erica Rattighieri, Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Alessandro D. Genazzani</i>                           | 20 |
| Distrofie peri e postmenopausali<br><i>Stefania Inglese, Secondo Guaschino</i>                                                                                                                                                       | 25 |
| Steroidi e sistema nervoso centrale: il ruolo del progesterone e dei progestinici di sintesi<br><i>Nicola Pluchino, Alessandra Cubeddu, Andrea R. Genazzani</i>                                                                      | 33 |
| Complicanze Mediche dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA)<br><i>Giampaolo Barone</i>                                                                                                                                       | 43 |
| Approccio clinico, diagnostico e terapeutico alla donna obesa<br><i>Silvia Martinelli, Ferruccio Santini.</i>                                                                                                                        | 48 |
| HRT e peso corporeo<br><i>Massaro G., Gargano V., Santoro R., Fabozzi A.M., De Rosa N., Di Carlo C.</i>                                                                                                                              | 53 |
| Contraccettivi orali e metabolismo osseo<br><i>Gambacciani M., Pepe A.</i>                                                                                                                                                           | 58 |
| Sessualità e benessere premestruale: La scelta del contraccettivo e del progestinico<br><i>Nappi R.E., Tonania S., Santamaria V., Terrenoa E., Martinia E., Albani F., Polatti F.</i>                                                | 62 |
| La terapia estrogenica vaginale nelle pazienti oncologiche: suggerimenti pratici per migliorare l'accuratezza delle indagini e la qualità di vita delle pazienti<br><i>Lino Del Pup</i>                                              | 68 |
| Prevenzione e trattamento della Osteoporosi Postmenopausale: terapie attuali ed opzioni future<br><i>Stefano Lello, Francesca Guardianelli</i>                                                                                       | 74 |



# Il carcinoma mammario: diagnostica e trattamento chirurgico nella donna tra età fertile e premenopausa.

Alberto Farinetti

DIPARTIMENTO INTEGRATO DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALITÀ CHIRURGICHE  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## INTRODUZIONE

**R**esponsabile a livello globale di oltre il 20% delle morti per tumore nel sesso femminile<sup>1</sup>, il carcinoma mammario è nella donna il primo tumore tanto per incidenza quanto per mortalità: soltanto negli Stati Uniti il triste primato concernente la mortalità è diventato appannaggio del carcinoma broncogeno, tumore in forte ascesa a seguito dell'affermarsi, tra le donne, dell'abitudine tabagica<sup>2</sup>.

Per il carcinoma mammario si conoscono diversi fattori di rischio: è nondimeno opportuno ricordare fin d'ora che più della metà dei casi di carcinoma mammario non è riconducibile ad alcun fattore di rischio noto, a prescindere dal sesso femminile e dall'invecchiamento<sup>2</sup>. Una rassegna sistematica dei fattori di rischio viene generalmente aperta dall'esame dei fattori demografici: sesso ed età. Il carcinoma mammario è appannaggio quasi assoluto del sesso femminile: il rapporto femmina/maschio è pari a 150:13. Per ciò che riguarda l'età la neoplasia colpisce maggiormente le donne dopo i 25-30 anni, salvo rarissime eccezioni<sup>3</sup>. Il tasso d'incidenza presenta un andamento peculiare, diverso da quello di tutti gli altri tumori epiteliali non dipendenti da fattori ormonali e riproduttivi: a partire dai 25 anni, il tasso aumenta esponenzialmente con l'età (come per gli altri tumori epiteliali) fino al periodo perimenopausale (compreso grosso modo tra i 45 e i 53 anni); in questo intervallo temporale l'incidenza cessa di crescere e subisce anzi una lieve diminuzione, per poi riprendere a crescere, ma con un "rate" inferiore, dopo l'età della menopausa<sup>4</sup>.

Esistono poi fattori di rischio genetici: una percentuale compresa tra il 5% e il 10% delle neoplasie mammarie è strettamente legata a questi fattori<sup>3</sup>. Il rischio di sviluppare il carcinoma mammario è proporzionale al numero delle parenti di primo grado affette ed inversamente proporzionale all'età in cui queste hanno sviluppato la malattia<sup>4</sup>. Nella specie umana sono stati individuati almeno due geni implicati nelle forme familiari del carcinoma mammario: BRCA1, sito nel braccio lungo del cromosoma 17 e BRCA2, posto nel braccio lungo del cromosoma 13 e coinvolto nei rarissimi casi di cancro della mammella maschile<sup>2</sup>. Altri fattori di rischio sono nella quasi totalità riconducibili e coerenti con un meccanismo endocrino, mediato dagli ormoni fisiologicamente deputati al controllo della ghiandola mammaria ed in particolare alla regolazione delle sue modificazioni anatomico-funzionali, siano esse cicliche

oppure correlate alla gravidanza ed all'allattamento: gli ormoni sessuali steroidei, prodotti, per la quasi totalità, dall'ovaio. Il gruppo degli ormoni sessuali comprende, nella donna, gli estrogeni, il progesterone e gli androgeni. Le normali cellule mammarie hanno recettori per tutte queste molecole, che sono oramai da tempo considerate i principali promotori dello sviluppo del carcinoma mammario; si comportano come fattori di rischio gli eventi o condizioni o fattori che amplificano, nel senso della durata o dell'intensità o di entrambe, l'entità dell'influenza esercitata sulla ghiandola mammaria non solo dagli estrogeni, bensì anche dagli androgeni, il cui ruolo, un tempo trascurato, è stato di recente rivalutato ed anzi enfatizzato<sup>2</sup>.

## CLASSIFICAZIONE

### DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

**L**a classificazione istopatologica dei carcinomi della mammella prevede due istotipi principali, duttale e lobulare, ciascuno dei quali può essere in situ od infiltrante, ed istotipi speciali, più rari, con aspetti clinici ed anatomico-patologici peculiari.

Il carcinoma duttale è quello che senza dubbio riveste la maggiore importanza clinica, essendo la forma di gran lunga più comune nonché quella con la prognosi peggiore<sup>6</sup>. Il carcinoma duttale può, come il carcinoma lobulare, presentarsi nella forma invasiva o nella forma in situ a seconda che le cellule neoplastiche abbiano o meno superato la membrana basale dei dotti e, di conseguenza, infiltrato lo stroma fibro-adiposo circostante, ciò che conferisce alla lesione il carattere di malignità. In riferimento allo sviluppo del carcinoma duttale si parla di un processo di cancerogenesi a più tappe: l'epitelio duttale diverrebbe prima iperplastico, vale a dire abnormemente proliferante, poi displastico (iperplasia con atipie)<sup>2</sup>. A sua volta la displasia può essere lieve, moderata o grave in relazione al grado di atipia delle cellule, stabilito sulla base dei parametri anatomico-patologici che indicano la perdita di differenziazione delle cellule (dedifferenziazione): aumento del rapporto nucleo-citoplasmatico, ipercromatismo nucleare, pleomorfismo cellulare, pleomorfismo nucleare, elevato indice mitotico<sup>6</sup>. La displasia grave altro non è se non il carcinoma in situ, vale a dire una proliferazione di cellule francamente neoplastiche e

con le caratteristiche morfologiche della malignità, ma ancora confinate entro la membrana basale del dotto; allorché infine le cellule neoplastiche oltrepassano la membrana basale invadendo lo stroma con la caratteristica crescita infiltrativa, si parla di carcinoma duttale infiltrante<sup>6</sup>.

Il carcinoma duttale in situ (acronimo = DCIS) deve essere dunque considerato una lesione premaligna. Di recente si è visto un significativo aumento dell'incidenza del DCIS, sicuramente a causa dell'ampia diffusione dei programmi di screening mammografico. Secondo le casistiche più recenti, esso rappresenta il 30-50% dei tumori diagnosticati con la mammografia di screening in donne di età < 50 anni ed il 15-25% nelle fasce d'età più elevate<sup>2</sup>. È intuitivo che tale aumento dell'incidenza costituisca un fenomeno tutt'altro che negativo, testimoniando anzi i passi in avanti fatti lungo la strada che porta verso l'obiettivo dei programmi di screening: la diagnosi precoce.

Diverse sono le classificazioni proposte per il DCIS; fra le tante, la maggior parte dei clinici continua a preferire la tradizionale suddivisione, fondata su criteri istopatologici e prognostici, nei sottotipi comedo e non comedo. Circa il 14% dei DCIS presenta microinvasione. Con il termine microinvasione si intende "l'estensione delle cellule tumorali oltre la membrana basale nel tessuto adiacente, senza che un singolo focolo misuri > 1 mm. di diametro massimo" (American Joint Committee on Cancer).

I linfonodi ascellari risultano positivi per la presenza di metastasi nell'1-2% dei casi di DCIS, percentuale che scende fin quasi a zero in caso di lesioni diagnosticate alla mammografia (escludendo cioè le lesioni di maggiori dimensioni); la possibilità di metastasi ascellari deve essere presa in considerazione in particolare in caso di lesione microinvasiva. Alla luce di questi dati la dissezione linfonodale non viene richiesta nel trattamento chirurgico del DCIS; fanno eccezione i casi in cui le caratteristiche della lesione (grado elevato, dimensioni notevoli e, appunto, presenza di microinvasione) rendono necessaria una valutazione dell'ascella (tecnica del linfonodo sentinella, linfadenectomia del 1° livello) a cui potrà seguire o meno lo svuotamento ascellare.

Il carcinoma duttale infiltrante rappresenta il 65-80% dei carcinomi mammari<sup>2</sup> ed è anche spesso chiamato carcinoma duttale NOS (= not otherwise specified). È più comune tra i tumori maligni della mammella e quello con prognosi peggiore. Il grado del tumore viene definito in base a tre parametri: pleomorfismo nucleare, indice mitotico, quota percentuale della massa tumorale costituita da strutture duttali pseudo-ghiandolari (quanto più queste sono presenti, tanto minore sarà stato il sovvertimento dell'originaria architettura tissutale); si distinguono dunque tumori bene (G1), moderatamente (G2), scarsamente differenziati (G3)<sup>2</sup>. Lo stroma infiltrato dalle cellule maligne diventa spesso molto fibrotico: si spiega così la caratteristica consistenza dura alla palpazione<sup>6</sup>.

Il carcinoma lobulare è il più comune tumore della mammella dopo il carcinoma duttale<sup>2</sup>. La distinzione tra i due istotipi riguarda la diversa morfologia ed il diverso comportamento biologico. Il LCIS si caratterizza per la presenza di dotti distesi e riempiti da cellule neoplastiche ben differenziate, uniformi e con basso indice mitotico. Esso si distingue dall'omologa forma duttale per molti aspetti: è più spesso multicentrico (70% dei

casi) e bilaterale (30-40% dei casi); deve essere considerato un indicatore di rischio per lo sviluppo della neoplasia invasiva piuttosto che un suo precursore diretto; non produce generalmente lesioni rilevabili mammograficamente od alla palpazione, ragion per cui lo si rinviene per lo più incidentalmente in biopsie eseguite per altri motivi<sup>2</sup>. Esiste, infine, un piccolo gruppo di carcinomi mammari rari. All'interno di questo gruppo, il carcinoma midollare è l'istotipo più comune (5-7% di tutti i carcinomi mammari); è pressoché sempre caratterizzato dal grado elevato (cellule scarsamente differenziate, elevato indice mitotico, completo sovvertimento dell'originaria architettura tissutale) che però si associa, singolarmente, ad una prognosi più favorevole rispetto al carcinoma duttale infiltrante NAS2. Gli altri istotipi, aventi anch'essi una prognosi relativamente favorevole, sono ancora più rari, rappresentando ciascuno il 2% circa dei carcinomi mammari<sup>2</sup>. L'istotipo papillare e quello tubulare devono il nome all'architettura che ne caratterizza tanto la forma infiltrante quanto la forma in situ. Il carcinoma mucinoso presenta accumuli extracellulari di mucina in cui nuotano nidi di cellule neoplastiche; è tipicamente molle alla palpazione<sup>6</sup>. La malattia di Paget è caratterizzata clinicamente dall'arrossamento ed ispessimento e talvolta dall'ulcerazione della cute del capezzolo e dell'areola; a questo livello l'epidermide viene infatti infiltrata da voluminose cellule epiteliali neoplastiche con citoplasma chiaro (cellule di Paget), che originano da un carcinoma duttale infiltrante sito in profondità e che migrerebbero lungo i dotti mammari raggiungendo per questa via la superficie<sup>6</sup>.

Molteplici sono i tipi di accertamento diagnostico in ambito senologico.

## LA CLINICA E LA DIAGNOSTICA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

**C**linicamente il carcinoma mammario si presenta come un nodulo o tumefazione non dolente, di consistenza dura, di diametro variabile, con margini irregolari ed indistinti, mal delimitabili, fisso rispetto ai piani superficiali e profondi. Il coinvolgimento cutaneo è all'origine di alcuni segni caratteristici, come la retrazione od infossamento della cute o del capezzolo oppure il tipico aspetto "a buccia d'arancia" della pelle che sovrasta la neoplasia; tale fenomeno è dovuto in parte alla già menzionata retrazione cutanea ed in parte all'edema linfatico causato dalla presenza di trombi di cellule neoplastiche che occludono i vasi linfatici<sup>3</sup>.

Accanto a questi, che potremmo definire i segni clinici precoci del carcinoma mammario, ne esistono altri che compaiono in un secondo momento. Si può avere l'infiltrazione e l'ulcerazione della cute oltre a una reazione infiammatoria generalizzata della mammella, che diventa edematosa, dolente, arrossata, calda: è il quadro del "carcinoma infiammatorio", che compare allorché la stasi linfatica è molto ingente. Si può avere linfadenopatia ascellare quando cellule neoplastiche metastatiche raggiungono i linfonodi ascellari (la diffusione metastatica per via linfatica può riguardare diversi gruppi linfonodali e dipende principalmente dalla localizzazione della neoplasia mammaria primitiva: essendo questa nella maggior parte dei casi sita nel quadrante supero-esterno della mammella, i linfonodi ascellari risultano essere quelli più frequentemente interessati). Segni

rari e/o tardivi possono essere la linfadenopatia sovraclavare, la secrezione ematica o siero-ematica dal capezzolo, l'aspetto eczematoso-ulcerato del capezzolo nel morbo di Paget, l'edema del braccio<sup>3</sup>.

La sensibilità diagnostica dell'esame clinico è relativamente bassa (70%) per i tumori aventi diametro < 2cm. (T1) e si riduce considerevolmente per lesioni di diametro inferiore al centimetro (lesioni che, d'altra parte, rappresentano ben il 30-50% delle forme diagnosticate mediante mammografia nei programmi di screening<sup>2</sup>); anche la specificità non è molto elevata. Di conseguenza, l'esame clinico da solo non consente assolutamente di escludere la presenza di un tumore e, d'altra parte, la presenza di un reperto clinico sospetto deve essere ulteriormente indagata con test complementari. Peraltro, giova ricordare l'importanza dell'esame clinico inteso come autoesame praticato dalla donna su se stessa: ancora oggi, nonostante la crescente diffusione dei programmi di screening, si calcola che oltre il 60% delle donne sopra di avere un carcinoma mammario con le proprie mani; anche alla luce delle importanti informazioni che può fornire (tempo di comparsa della lesione, sua crescita volumetrica nel tempo), l'esecuzione periodica dell'autoesame deve essere raccomandata dai medici di medicina generale e dai medici specialisti, che sono chiamati ad offrire alle donne ogni delucidazione in merito alle modalità di esecuzione.

Tra tutte le metodiche diagnostiche la mammografia è quella che presenta la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale: per questo tipo di lesioni la sensibilità raggiunge il 94%<sup>6</sup>: consente l'esplorazione in toto della mammella e permette di definire l'estensione, la mono o multifocalità e l'eventuale bilateralità; infine presenta un'eccellente specificità, circa del 98%<sup>6</sup>.

La sensibilità della mammografia è particolarmente apprezzabile nelle donne sopra i 35-40 anni e nelle donne il cui seno presenta una significativa componente adiposa, tende al contrario a ridursi (fino al 70%) nel caso dei cosiddetti "seni densi"<sup>6</sup>, che si riscontrano più spesso nelle donne giovani: in questi casi, la mammografia va integrata con altre metodiche, ecografia in primis.

Gli esiti diagnostici della mammografia vengono classificati nelle seguenti cinque classi<sup>6</sup>:

- » R1: quadro mammografico normale.
- » R2: quadro benigno (nessun provvedimento)
- » R3: quadro probabilmente benigno (valore predittivo positivo < 2%): richiede un approfondimento diagnostico od un controllo ravvicinato.
- » R4: quadro sospetto (VPP 2-70%): richiede il riscontro citologico e/o istologico.
- » R5: quadro positivo o maligno (VPP >70%): richiede il riscontro citologico e/o istologico.

L'ecografia è l'esame di elezione nelle donne giovani sintomatiche (donne di età inferiore a 35 anni, il cui seno, frequentemente "denso", non sempre può essere indagato nel migliore dei modi tramite la mammografia), in gravidanza e durante l'allattamento; l'ecografia integra inoltre la mammografia in presenza di reperti mammografici dubbi (evenienza che, come detto, si verifica più spesso in caso di mammella con componente adiposa modesta, "densa" appunto). Questa me-

todica non è tuttavia indicata come esame diagnostico esclusivo (eccettuati i casi predetti), né come esame di screening, a causa dell'insoddisfacente sensibilità per le lesioni precliniche, cioè non palpabili (50% circa, quindi molto inferiore rispetto alla mammografia, anche nelle donne giovani); può essere fatta seguire alla mammografia anche qualora i reperti clinico-mammografici non siano dubbi ed in questo caso l'associazione migliora la sensibilità diagnostica globale, a scapito però della specificità<sup>2</sup>. Inoltre questa metodica viene utilizzata come guida per diverse procedure interventistiche (reperimento preoperatorio, prelievo citologico ed istologico, agoaspirazione di linfonodi ascellari ecograficamente sospetti in modo da evitare, in caso di positività, l'exeresi del linfonodo sentinella).

La risonanza magnetica è una tecnica impiegata come eventuale integrazione della mammografia e/o della ecografia in particolare qualora non si possa fare ricorso all'approccio biotico; il limite di questa metodica, estremamente sensibile (95-100% per il carcinoma infiltrante<sup>7</sup>) è la scarsa specificità, per cui il suo impiego come primo esame in diagnostica senologica si tradurrebbe in un eccesso di falsi positivi, con conseguente richiesta di successivi controlli e biopsie inutili e costose<sup>7</sup>.

Le principali indicazioni sono<sup>8</sup>:

- I. screening delle donne a rischio genetico (mutazione di BRCA 1 o BRCA 2)
- II. ricerca di carcinoma primitivo metastatico, occulto ma di sospetta origine mammaria, allorché gli esami convenzionali siano negativi.
- III. ricerca di multicentricità, multifocalità, bilateralità, in caso di carcinomi già diagnosticati con le indagini tradizionali e candidati ad intervento chirurgico conservativo.
- IV. monitoraggio delle lesioni mammarie trattate con chemioterapia neoadiuvante (prechirurgica), specialmente per quel che riguarda le dimensioni della lesione residua, che a volte può non essere ben differenziabile da aree fibrotiche o necrotiche.
- V. follow up della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e/o radioterapia, in presenza di dubbio nella diagnosi differenziale tra recidiva e cicatrice non risolto dagli esami tradizionali e non risolvibile con il prelievo cito/istologico.
- VI. valutazione di impianti protesici.
- VII. guida per prelievi cito-istologici in lesioni evidenziate solo con la RM.

Il peso della medicina nucleare nella diagnostica senologica si è grandemente accresciuto in virtù dell'introduzione di due nuove tecniche di estrema utilità: lo studio del linfonodo sentinella, che viene individuato tramite l'uso di radioisotopi e la localizzazione radioguidata delle lesioni occulte della mammella.

Un ruolo promettente è poi svolto dalla scintigrafia mammaria, che consiste nella somministrazione di farmaci oncotropi legati al tecnezio radioattivo (radiomarcanti) i quali si accumulano all'interno della lesione neoplastica: questa metodica, che consente anche la visualizzazione di eventuali linfonodi ascellari positivi, è senz'altro promettente, ma rimane a tutt'oggi un esame integrativo, non convenzionale.



Quest'ultima considerazione vale anche per la PET; essendo gravata da una bassa sensibilità per i carcinomi di diametro < 10 mm. e con istologia lobulare, da una ridotta specificità e dall'alto costo, questa tecnica non viene utilizzata né in fase di diagnosi iniziale di carcinoma mammario, né nella valutazione prechirurgica dell'ascella e trova invece impiego nella ricerca e nel monitoraggio delle metastasi a distanza<sup>9</sup>.

#### LA CITOLOGIA, LA BIOPSIA E LA STADIAZIONE

**D**ue sono le tecniche associate al prelievo con ago che consentono di ottenere informazioni indispensabili: la citologia percutanea (CP) e la biopsia percutanea (BP). Peraltro, la citologia percutanea è da classificarsi come una forma di esame citologico<sup>10</sup>.

L'esame citologico può essere eseguito su agoaspirato percutaneo di tumefazioni palpabili o non palpabili (CP = citologia percutanea), su secrezioni del capezzolo, quando queste siano l'unico segno clinico e siano di tipo ematico o siero-ematico o trasparente, specie se monolaterali e monoduttali, sul contenuto di cisti in presenza di materiale ematico o siero-ematico, su materiale per apposizione da lesioni erosive del capezzolo (sospetto di malattia di Paget). In particolare, per quanto riguarda la citologia percutanea, l'esame è indicato in presenza di qualsiasi tumefazione la cui ipotesi diagnostica non sia di benignità certa<sup>10</sup>. L'esame presenta una sensibilità elevata anche se variabile in funzione della perizia dell'operatore (tra l'80 ed il 95%) ed una altissima specificità<sup>2</sup>.

L'esame biptico può rappresentare l'alternativa all'esame citologico o può fare seguito a questo quando la citologia sia dubbia; è naturalmente imprescindibile quando si voglia fare luce su un'eventuale crescita invasiva della neoplasia (a questo proposito non va dimenticato che nel 10-30% dei casi con diagnosi istologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo<sup>11</sup>).

La stadiazione del carcinoma mammario è volta alla programmazione della strategia terapeutica e segue i criteri del sistema internazionale TNM ormai universalmente adottato. I linfonodi regionali sono quelli dell'ascella, anche se il drenaggio linfatico della mammella fa capo anche ad altre stazioni linfonodali (catena mammaria interna) il cui coinvolgimento deve però essere considerato come una metastasi a distanza; i linfonodi ascellari sono a loro volta classificati in diversi livelli in funzione della loro sede rispetto al muscolo piccolo pettorale<sup>2</sup>. Nella corretta caratterizzazione di T e di N un ruolo fondamentale è giocato dagli esami clinico, mammografico ed istopatologico. Per ciò che concerne la definizione di M (che nel caso del carcinoma mammario interessano più spesso i polmoni, le ossa, le ovaie, il cervello, il fegato) le metodiche di uso più comune sono la radiografia del torace (polmone), la scintigrafia ossea (metastasi scheletriche di tipo osteoblastico), l'ecografia addominale (ovaie e fegato); limitato è invece il ricorso ad indagini più sofisticate e costose (TAC, RM, PET2). La prognosi è strettamente legata allo stadio: i tumori in stadio I hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'85-90% circa, quelli in stadio IV dell'15-20% circa. Quando il tumore è confinato alla mammella il tasso di guarigione è del 75-90%, mentre quando sono interessati linfonodi ascellari il tasso scende al 40-60% a 5 anni, per raggiungere il 25% dopo 10 anni<sup>2</sup>.

#### APPROCCIO TERAPEUTICO

**L**a terapia del tumore della mammella è di tipo multidisciplinare, è cioè caratterizzata dall'integrazione di approcci terapeutici diversi: chirurgia, radioterapia, trattamenti farmacologici di vario genere. La necessità di una collaborazione ottimale tra i vari specialisti caratterizza dunque non soltanto il momento della diagnosi, bensì anche la fase della terapia: basti pensare al fatto che il trattamento successivo alla chirurgia viene pianificato collegialmente dal chirurgo, dall'oncologo e dal radioterapista, anche sulla base delle informazioni fornite dall'anatomo-patologo autore dell'esame istologico della lesione<sup>2</sup>. La terapia del carcinoma mammario può avere intenti curativi per tumori ai primi tre stadi; è invece volta soltanto al prolungamento della sopravvivenza ed alla palliazione dei sintomi in caso di malattia metastatica (stadio IV2).

A tutt'oggi, nella maggior parte dei casi, il primo e principale provvedimento terapeutico che viene intrapreso è l'intervento chirurgico.

I progressi verificatisi nella comprensione della natura complessa di questa patologia ed il sempre più frequente raggiungimento dell'obiettivo della diagnosi precoce (diametro < 2 cm.<sup>2</sup>) hanno condotto l'approccio terapeutico chirurgico ad allontanarsi dalla finalità demolitiva e ad orientarsi verso obiettivi di conservazione, nel contesto di un piano di cura integrato con altre modalità terapeutiche. In entrambi i casi (chirurgia demolitiva e chirurgia conservativa) l'intervento chirurgico prevede un tempo mammario, finalizzato all'exeresi radicale della neoplasia mammaria ed un tempo ascellare, volto a consentire la valutazione dei linfonodi ascellari ed ad asportarli se interessati dal tumore<sup>2</sup>.

La chirurgia conservativa risulta terapeuticamente equivalente alla chirurgia radicale ed offre risultati cosmetici soddisfacenti; rappresenta dunque ormai il 70-85% degli interventi<sup>2</sup>. La possibilità di conservare la mammella è indicata in tutte le pazienti in cui il tumore sia in una fase iniziale ed abbia dimensioni limitate (meno di 2,5 cm. secondo la scuola europea, fino a 4 cm. secondo la scuola americana<sup>2</sup>) a meno che non esistano specifiche controindicazioni, che possono essere assolute (esteso interessamento cutaneo, primi due trimestri di gravidanza, due o più grossi tumori in quadranti diversi, presenza di microcalcificazioni estese) e relative (precedente radioterapia, rapporto sfavorevole fra dimensione del tumore e volume mammario, collagenopatie<sup>2</sup>). Varie sono le tecniche di chirurgia conservativa: resezione mammaria limitata o tumorectomia, resezione ampia o tumorectomia allargata, quadrantectomia. Il più frequente tra gli eventi infausti che possono fare seguito ad un intervento conservativo è lo sviluppo di una recidiva locale. Il rischio varia dal 7 al 12% a 5 anni<sup>2</sup> ed è associato a diversi fattori, il più importante dei quali è la positività dei linfonodi ascellari (principale fattore prognostico sfavorevole per il carcinoma mammario); altri fattori incidenti sono il grado istologico della neoplasia, lo stato patologico dei margini di resezione, l'adeguatezza del trattamento radioterapico, l'intervallo tra chirurgia e radioterapia, il ricorso o meno alla chemioterapia adiuvante, l'età della paziente (aumento del rischio per le donne di età < 35 anni<sup>2</sup>). È ormai riconosciuta l'utilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante citoreducente per ottenere poi, previa nuova stadiazione, l'exeresi radicale della



lesione stessa mediante intervento conservativo<sup>2</sup>.

La chirurgia demolitiva designa una serie di interventi il cui denominatore comune è rappresentato dall'asportazione in toto della ghiandola mammaria<sup>2</sup>.

La mastectomia è indicata quando le dimensioni del tumore sono tali da non consentire l'intervento conservativo: tumore multifocale, carcinomi invasivi associati ad una estesa componente carcinomatosa in situ, pazienti che non possono essere sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante e parimenti in tutti gli altri casi in cui la chirurgia conservativa è controindicata.

La positività dei linfonodi ascellari rappresenta il principale fattore prognostico negativo<sup>12</sup>. Il rischio di metastatizzazione a livello ascellare è in massima parte correlato alle dimensioni del tumore: ad esempio, per le lesioni di diametro < 2 cm. (T1) il rischio è del 10-20%<sup>12</sup>.

La propagazione della malattia ai linfonodi ascellari avviene di solito con andamento regolarmente progressivo dal I al III livello (si ricordi che i linfonodi ascellari di I livello sono localizzati lateralmente al margine laterale del muscolo piccolo pettorale; i linfonodi di II livello sono siti sotto il piccolo pettorale; quelli di III livello sono mediali al margine mediale del piccolo pettorale). Anche la chirurgia dell'ascella deve perseguire il fine della radicalità oncologica: un'eventuale recidiva ascellare sarebbe infatti un evento prognosticamente grave e comporterebbe un secondo e più complesso intervento chirurgico<sup>2</sup>. L'introduzione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella consente di evitare, in caso di negatività dei linfonodi ascellari, il sacrificio degli stessi.

È infine doveroso menzionare le possibili complicanze della chirurgia mammaria, che interessano circa il 10% delle donne sottoposte ad intervento chirurgico<sup>2</sup>. Esiti tardivi dell'intervento possono essere: la lesione di uno o più nervi (nervi toracici anteriori, nervo toraco-dorsale, nervo toracico lungo, nervo intercostobrachiale) e quindi le ripercussioni sulla funzionalità dei corrispondenti muscoli; pericondrite e/o osteite sternale; borsite sottoacromiale (molto frequente e caratterizzata da dolore nell'area di inserzione del deltoide); sclerosi del muscolo piccolo pettorale; comparsa di cicatrici od addirittura di cheiloidi, che possono rendere necessario il ricorso all'intervento di chirurgia plastica; alterazioni percettive con ripercussioni sulla postura e sulla simmetria del soma; sindrome della mammella fantasma (sono più spesso le donne giovani a riferire, a carico della mammella che non c'è più, dolori, parestesie, prurito, bruciore); tromboflebite superficiale toraco-epigastrica (rara).

In conclusione, è lecito affermare che, pur essendo le complicanze post-operatorie abbastanza infrequenti e non eccessivamente gravi, è stata proprio la volontà di scongiurare la loro possibile comparsa ad orientare i chirurghi verso soluzioni nuove, in primis la tecnica del linfonodo sentinella, che permettessero la stadiazione ascellare della neoplasia senza dovere obbligatoriamente ricorrere al sacrificio dell'importante distretto linfonodale ascellare<sup>2</sup>.

Il trattamento chirurgico conservativo deve essere obbligatoriamente seguito dal trattamento radioterapico, pena l'aumento considerevole del rischio di ripresa locale della malattia<sup>13</sup>; l'intervallo di tempo ottimale tra chirurgia e radioterapia è ancora in parte controverso ma viene generalmente fissato tra le 5 e le 8 settimane<sup>2</sup> e l'irradiazione può essere effettuata

scegliendo una fra le varie metodiche alternative. È spesso opportuno se non necessario associare alla radioterapia adiuvante un trattamento chemioterapico adiuvante, che potrà avvenire seguendo opzioni terapeutiche diverse (ad esempio il classico CMF) ed essere o meno concomitante alla radioterapia; da notare che alcune associazioni sono meno consigliabili di altre, potendo dar luogo ad effetti indesiderati (è il caso, ad es., dell'associazione radioterapia-antracicline<sup>2</sup>).

La chirurgia mammaria demolitiva può essere seguita dal trattamento radioterapico, ma l'indicazione alla radioterapia adiuvante non è, dopo la mastectomia, così cogente come dopo la chirurgia conservativa. Da un lato, infatti, l'associazione mastectomia-radioterapia si traduce in una netta riduzione del rischio di recidiva locale, dall'altro è stata a lungo controversa l'utilità di tale associazione ai fini di un miglioramento della sopravvivenza globale<sup>2</sup>. Alcuni studi (meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) sembravano infatti suggerire che il beneficio arrecato dalla radioterapia sul fronte del rischio di morte per carcinoma mammario venisse compensato da un incremento, verosimilmente indotto dalla terapia radiante, dei decessi per cause non neoplastiche, in particolare a seguito di eventi cardiaci; d'altra parte studi più recenti e probabilmente più accurati non suffragano questa conclusione e suggeriscono al contrario l'efficacia della radioterapia adiuvante anche in termini di sopravvivenza globale<sup>2</sup>.

Alla luce di tutte queste considerazioni, le linee-guida elaborate dalle associazioni più accreditate a livello internazionale (es. dall' American Society of Clinical Oncology) stabiliscono che la radioterapia adiuvante post-mastectomia è una risorsa terapeutica importante, da tenere sempre in attenta considerazione ed in particolare ne caldeggiando l'utilizzo per i tumori in stadio III o aventi dimensione massima superiore a 5 cm od in presenza di più di 4 linfonodi ascellari positivi<sup>2</sup>.

Con la denominazione "trattamento loco-regionale" si designa l'associazione chirurgia - radioterapia. L'efficacia del trattamento loco-regionale nei confronti del carcinoma mammario è fuori discussione: si calcola che, dopo tale trattamento, 1 su 4 pazienti con linfonodi ascellari positivi e 3 su 4 con linfonodi negativi risultino a tutti gli effetti guarite<sup>14</sup>.

La terapia endocrina trova il suo razionale nel fatto, già menzionato, che le cellule tumorali del carcinoma mammario possono presentare recettori per gli ormoni sessuali steroidei, estrogeni e progesterone; in questo caso le cellule tumorali risultano sensibili allo stimolazione esercitata da tali ormoni in senso proliferativo; ne deriva che, interrompendo ad un qualunque livello tale flusso ormonale, è possibile arrestare la crescita della neoplasia<sup>15</sup>.

Va comunque subito sottolineato che l'interruzione della crescita tumorale ottenibile per questa via non può che essere temporanea, poiché, man mano che la dedifferenziazione delle cellule tumorali progredisce, queste stesse cellule, per così dire, "si emancipano" dalla stimolazione ormonale per ciò che concerne la loro proliferazione, come testimoniato dal progressivo incremento, nelle fasi avanzate della malattia, della percentuale di cellule neoplastiche prive di recettore per gli ormoni: in conclusione l'endocrinoterapia non può, da sola, svolgere un ruolo risolutivo nel trattamento del carcinoma mammario<sup>16</sup>.

È possibile agire in due modi<sup>17</sup>:

A. bloccando la produzione di estrogeni, tramite la ca-

strazione chirurgica, radioterapica, ormonale (analoghi del Gn-RH; inibitori dell'aromatasi, che inibiscono il passaggio finale tra l'androstenedione e l'estrone a livello delle cellule follicolari dell'ovaio). Si parla di soppressione della sintesi degli estrogeni.

- B. antagonizzando l'azione degli estrogeni circolanti con antiestrogeni i quali competono con l'estradiolo e l'estrone circolanti a livello dei recettori per gli estrogeni sulle cellule neoplastiche (ve ne sono vari; tra i più attualmente accreditati va citato il Tamoxifene). Si parla di soppressione dell'effetto degli estrogeni.

Il trattamento ormonale trova precise indicazioni sia nella fase adiuvante che nella fase metastatica della malattia; ancora controverso, ma promettente, è poi il ruolo che può esercitare il Tamoxifene in un contesto di chemioprevenzione<sup>18</sup>.

L'ormonoterapia, adiuvante o meno, è efficace solamente quando la neoplasia è ormonosensibile, vale a dire quando le cellule tumorali sono latrici dei recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone; questo dato di fatto non è in alcun modo influenzato da altri fattori, quali l'età, lo stato menopausale, la situazione linfonodale. Non va peraltro trascurato che la "soglia di ormonosensibilità", cioè la percentuale di cellule provviste di recettori al di sopra della quale si può parlare di tumore ormonosensibile, non è ancora stata fissata con accordo unanime. Detto questo, si può affermare, sulla base di diversi studi e meta-analisi, che l'endocrinoterapia è realmente efficace come trattamento adiuvante, in termini di significativa riduzione tanto del rischio di recidiva, quanto del rischio di morte; questo vale sia in premenopausa che in postmenopausa<sup>19</sup>. Tra i farmaci ormonali, quello che gioca da sempre il ruolo principale nella ormonoterapia adiuvante, a prescindere dall'età e dalla menopausa, è il tamoxifene<sup>2</sup>.

Peraltro va detto che:

- A. in premenopausa è molto diffuso il ricorso all'associazione tra uno o più agonisti del Gn-RH (soppressori della sintesi ovarica) e, appunto, il tamoxifene (soppressore dell'effetto<sup>2</sup>).
- B. in postmenopausa, il primato storico del tamoxifene è oramai insidiato dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione, che hanno dimostrato di possedere un'attività superiore, perlomeno limitatamente alla riduzione del rischio di recidiva. Tali farmaci hanno palesato una modesta tossicità acuta; tuttavia il limitato periodo di osservazione (gli studi relativi sono piuttosto recenti) non ha ancora consentito di documentare né un vantaggio statisticamente significativo ai fini della sopravvivenza globale, né l'eventuale esistenza ed entità di tossicità tardive.

Infine il trattamento ormonale primario appare meno efficace rispetto al trattamento chemioterapico primario, ragione per la quale si tende a farvi ricorso solo sporadicamente ed in presenza di precise controindicazioni alla chemioterapia<sup>2</sup>.

Risalgono alla fine degli anni '60 i primi tentativi coronati da successo di fare arretrare il carcinoma mammario metastatico mediante alcune combinazioni empiriche di farmaci antitumorali<sup>2</sup>.

La chemioterapia può essere adiuvante, neoadiuvante op-

pure può essere effettuata in corso di malattia avanzata.

La ragione per la quale al trattamento loco-regionale (chirurgia - radioterapia) viene fatto seguire il trattamento chemioterapico sistemico consiste nella necessità di eradicare le micrometastasi occulte, che si calcola siano presenti, alla diagnosi, nel 25-30% delle pazienti con linfonodi ascellari negativi e nel 75% delle pazienti con linfonodi ascellari positivi<sup>20</sup> e che, soprattutto, quando presenti sono responsabili della ricomparsa nel tempo della malattia che si riteneva radicalmente debellata mediante l'exeresi chirurgica ed il successivo irradiamento.

I primi studi volti ad appurare l'efficacia della chemioterapia in questo contesto risalgono ad una quarantina di anni fa; tra i vari dati emersi, alcuni sono particolarmente degni di menzione<sup>2</sup>:

- A. in pazienti positive per i recettori ormonali, i due trattamenti sistemici, ormonoterapia e chemioterapia, hanno effetto additivo.
- B. esiste una "dose soglia" al di sotto della quale il trattamento è subottimale, al di sopra della quale non è invece dimostrato alcun vantaggio terapeutico. Anche l'utilizzo degli stessi farmaci per più di 6 mesi non arreca alcun giovamento.
- C. la chemioterapia è efficace indipendentemente dallo stato menopausale ed in tutte le età, ma lo è in misura maggiore prima dei 50 anni.
- D. tra le associazioni che palesano maggiore efficacia, si annoverano quelle che contengono antracicline e taxani; il ruolo di tali farmaci nella terapia adiuvante è, di conseguenza, considerato standard dalla maggior parte degli oncologi.
- E. particolare efficacia ha dimostrato il trattamento mirato su bersagli molecolari: trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro HER2, è in grado, somministrato in concomitanza o dopo la chemioterapia, di prolungare significativamente l'intervallo libero da malattia. Di conseguenza tale farmaco, di recente introduzione, benché si associ ad un limitato incremento del rischio di eventi cardiaci, viene ormai considerato convenzionale per le pazienti candidate a terapia medica adiuvante i cui tumori presentino iperespressione od amplificazione di HER2.

Anche alla luce delle informazioni fornite da numerosi studi, si può oramai considerare indiscutibile la validità della chemioterapia quale trattamento adiuvante: in una elevata percentuale di pazienti in partenza candidate all'intervento demolitivo, la chemioterapia primaria consente di evitare la mastectomia a vantaggio dell'intervento conservativo, mentre d'altra parte il rischio di recidiva locale dopo il trattamento medico adiuvante e la chirurgia conservativa è modesto (10-12% dopo un follow-up di 10 anni<sup>2</sup>).

Ciò che rimane invece oggetto di controversia è quale delle due opzioni terapeutiche sia più vantaggiosa in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale, se la chemioterapia neoadiuvante o la più convenzionale chemioterapia adiuvante. A questo proposito è lecito affermare che la chemioterapia primaria presenta sicuramente, rispetto alla adiuvante, una maggiore efficacia nella riduzione del rischio di ripresa della malattia perlomeno in una circostanza: qualora

cioè abbia successo nell'ottenere la cosiddetta "remissione patologica completa del tumore primitivo" (RCp), qualora cioè induca la regressione della lesione fino a far sì che, al momento dell'intervento, il carcinoma abbia perso la componente invasiva. Allo scopo di raggiungere tale obiettivo sono indicati trattamenti chemioterapici prolungati (6-8 mesi) e comprensivi di antracicline e/o taxani.

Da sottolineare che, esistendo una correlazione diretta fra lo stato oncologico della mammella e dell'ascella, la regressione del tumore a livello mammario si associa regolarmente alla regressione a livello ascellare; alla luce dell'importanza dello stato dei linfonodi ascellari quale fattore prognostico, si può agevolmente comprendere come un trattamento chemioterapico neoadiuvante che riesca ad ottenere la remissione patologica completa del tumore primitivo non soltanto renda possibile un intervento chirurgico di tipo conservativo, ma abbia soprattutto un vigoroso impatto sulla speranza di vita della paziente, intesa tanto come sopravvivenza libera da malattia, quanto come aspettativa di vita "tout court"<sup>2</sup>. Convenzionalmente candidate alla terapia sistemica primaria sono le pazienti con neoplasie voluminose, ma monofocali e senza l'evidenza mammografica di microcalcificazioni diffuse: essendo rispettati questi requisiti, è possibile proporre la donna per un trattamento medico che, ridimensionando volumetricamente la lesione, spiani la strada ad una chirurgia conservativa adeguata dal punto di vista oncologico ed estetico<sup>2</sup>. Nei carcinomi mammari in stadio IV la chemioterapia non ha più una finalità curativa, bensì palliativa. Analogamente a quanto accade nella fase avanzata di altri tipi di tumore, si ottiene generalmente un discreto regresso della malattia, accompagnato da un buon miglioramento dei sintomi; si tratta però di un progresso soltanto transitorio e l'effettivo prolungamento della sopravvivenza rimane modesto<sup>2</sup>.

Il principale ed il capostipite tra gli anticorpi monoclonali è il trastuzumab, del quale si è già menzionata la potenziale efficacia in un contesto di terapia medica adiuvante. Si tratta di un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2; il legame blocca la trasduzione del segnale proliferativo e dunque la mitosi della cellula neoplastica. L'efficacia del trattamento con trastuzumab è ovviamente circoscritta alle neoplasie caratterizzate da iperespressione del gene codificante per HER2 (25-30% dei casi)<sup>21</sup>.

Il farmaco può essere utilizzato da solo od in associazione a vari chemioterapici, dei quali ne potenzia l'effetto. Altri tipi di anticorpo monoclonale sono oggetto di studio, alcuni dei quali, come il bevacizumab, sono ormai entrati nella pratica clinica<sup>2</sup>.

## BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

**L**a chirurgia dell'ascella è stata per più di un secolo una componente imprescindibile (tempo ascellare) dell'intervento di exeresi del carcinoma mammario; la dissezione linfonodale completa (anche detta svuotamento ascellare) ha rappresentato per lungo tempo la metodica standard con il duplice fine di ottenere il controllo locale del tumore e di acquisire tutti i dati utili ai fini della stadiazione e della prognosi<sup>3</sup>.

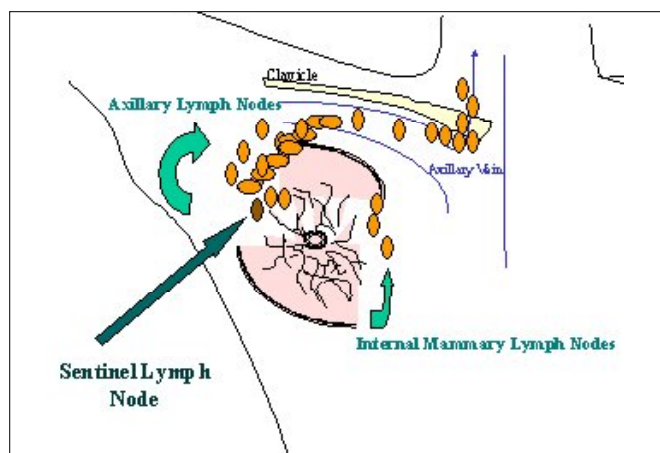
Nell'ultimo decennio questo tipo di approccio ha subito una profonda revisione in senso conservativo, dal momen-

to che la diagnosi precoce del tumore mammario sempre più spesso porta al tavolo operatorio pazienti con lesioni iniziali, di dimensioni modeste, non ancora diffuse ai linfonodi ascellari (la frequenza di positività linfonodale è principalmente correlata alle dimensioni tumorali, con un rischio del 10-20% per tumori di diametro < 2cm). Si calcola infatti che al momento della diagnosi non più del 30% delle pazienti presenti positività dei linfonodi ascellari; ciò significa che in ben 7 pazienti su 10 lo svuotamento ascellare risulta essere del tutto superfluo ai fini dell'ottenimento della radicalità oncologica<sup>3</sup>.

Non bisogna inoltre dimenticare che la dissezione linfonodale ascellare è un'operazione maggiore e può essere responsabile, in una certa percentuale di pazienti (10-20%) di complicanze spiacevoli, quali dolore, parestesie, impotenza funzionale dell'arto superiore omolaterale (causati dalla lesione di fibre nervose decorrenti a livello ascellare), ma soprattutto linfedema (per maggiori dettagli sulle complicanze della chirurgia mammaria).

Alla luce di queste considerazioni l'orientamento attuale è dunque quello di valutare lo stato dei linfonodi ascellari omolaterali con metodiche meno invasive, così da risparmiare a queste pazienti un intervento che, qualora la paziente fosse, a livello ascellare, negativa, sarebbe non solo inutile, ma anche potenzialmente foriero di rilevanti effetti indesiderati e quindi dannosi: è andata dunque affermandosi la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (BLS)<sup>3</sup>.

La tecnica del linfonodo sentinella è in grado di riconoscere la presenza di interessamento metastatico anche minimo (micrometastasi) in pazienti con ascella clinicamente negativa ed è considerata adeguata per la stadiazione nel 95% circa delle lesioni di piccolo diametro<sup>2</sup>. Tale tecnica si basa sul concetto di "linfonodo sentinella": con questa denominazione viene



designato il primo linfonodo che riceve linfa direttamente dal tumore, vale a dire il linfonodo al quale, per primo, arrivano le cellule metastatiche eventualmente distaccatesi dal tumore primitivo<sup>22</sup>.

Strettamente legata al principio appena enunciato è la regola della progressione sequenziale delle cellule malate: nella grande maggioranza dei casi il processo di metastatizzazione linfonodale nel carcinoma mammario avviene in modo ordinato e progressivo, con le cellule metastatiche che giungono al linfonodo più vicino alla sede del tumore (linfonodo sentinella) e da lì si spostano progressivamente ai linfonodi successivi.

Ne consegue (ed è questo il razionale della tecnica) che l'assenza di cellule tumorali nel linfonodo sentinella sostanzialmente esclude che altri linfonodi di quel distretto siano stati coinvolti da metastasi. In altre parole quando il linfonodo sentinella è "pulito", è possibile evitare di asportare tutti gli altri linfonodi ascellari, ciò che sarebbe perlomeno superfluo, se non dannoso<sup>23</sup>.

La tecnica del linfonodo sentinella è indicata in presenza di carcinomi mammari infiltranti con diagnosi accertata aventi diametro inferiore ai 3 cm., in assenza di linfadenopatia ascellare macroscopica. La localizzazione del linfonodo sentinella deve essere eseguita in donne con carcinoma mammario infiltrante accertato biotticamente (B5) o mediante esame citoaspirativo positivo (C5) oppure in donne già sottoposte per carcinoma invasivo a tumorectomia, resezione ampia o quadrantectomia<sup>24</sup>.

Sono controindicazioni assolute alla BLS il carcinoma infiammatorio ed il reperto citoaspirativo fortemente suggestivo di positività ascellare (ascella con agoaspirato C5), mentre, qualora si intenda effettuare un trattamento chemioterapico neoadiuvante (chemioterapia preoperatoria finalizzata a ridurre il diametro tumorale per consentire una chirurgia conservativa), è preferibile fare precedere la biopsia alla chemioterapia, servendosi della prima come valutazione preliminare al trattamento sistemico neoadiuvante (che potrebbe causare la negativizzazione del LS). In caso di carcinoma in situ la BLS è discrezionale; tuttavia essa deve essere senz'altro raccomandata in presenza di un forte sospetto di microinvasione (grading alto, aspetto mammografico suggestivo, estensione superiore a 5 cm.).

L'esecuzione di questa metodica durante la gravidanza e l'allattamento non è controindicata, ma deve essere preceduta da un'attenta valutazione delle condizioni della paziente; non rappresentano oramai più una controindicazione la multicentricità del tumore o l'età avanzata della paziente<sup>24</sup>.

Infine da qualche tempo anche la dimensione massima di 3 cm. del tumore primitivo non viene più considerata vincolan-

te: secondo le linee guida della American Society of Clinical Oncology la BLS viene ritenuta fattibile anche in presenza di lesioni di diametro superiore (non più solo T1, bensì anche T2, il che significa un diametro massimo di 5 cm.)<sup>24</sup>.

La tecnica della BLS è relativamente semplice. Alcune ore prima dell'intervento chirurgico la paziente si sottopone ad una linfo-scintigrafia con iniezione intorno alla sede del tumore primitivo di una minima quantità (0,3-0,8 mCi) di tecnecio marcato diluito in circa 1 cc di soluzione fisiologica sterile. L'indagine linfo-scintigrafica consente di rilevare la presenza e la sede del linfonodo/i che per primo/i drenano il tessuto neoplastico. Una volta identificato con la scintigrafia il LS viene localizzato nella sua proiezione cutanea ascellare e segnalato con un marker indelebile sulla cute per indicare al chirurgo la sede corretta per l'incisione. In sala operatoria la procedura viene effettuata in anestesia locale con sedazione endovenosa. Dopo l'exeresi del tumore, 2-3 cc di colorante (blu di Evans) vengono iniettati intorno a quella che era stata la sede del tumore primitivo. Si effettua una piccola incisione trasversale ascellare e si procede quindi alla ricerca del LS; tale ricerca è direzionata dalla sonda rivelatrice di radiazioni gamma provenienti dal tracciante radioattivo nel LS. L'identificazione di un vaso linfatico colorato dal blu di Evans risulta spesso di notevole aiuto per risalire al LS. Il radiofarmaco si accumula quindi nel primo linfonodo di drenaggio, che rappresenta il primo filtro nella diffusione delle cellule tumorali. Il LS, finalmente individuato, viene quindi prelevato ed inviato per l'esame istologico estemporaneo, che a sua volta fornisce al chirurgo l'informazione necessaria per la pianificazione della strategia operatoria sul cavo ascellare<sup>25</sup>.

Tecnica del mappaggio per l'identificazione del linfonodo sentinella.

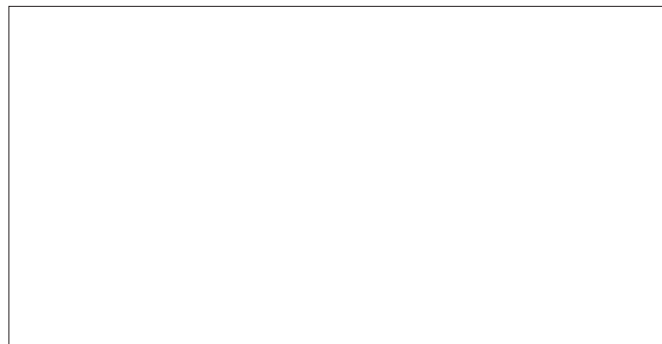
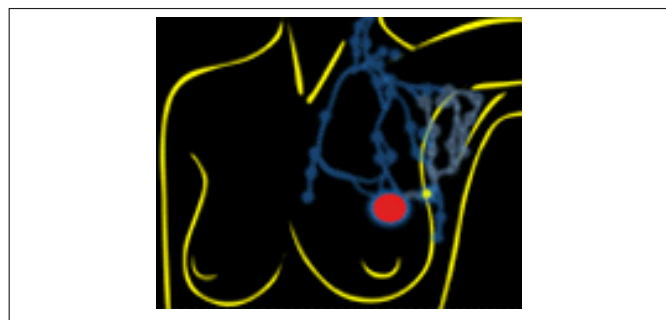


Fig.A: iniezione del tracciante radioattivo nella zona del nodulo.

Fig.B: reperimento di due linfonodi sentinella mediante la sonda (gamma-probe) rivelatrice di radiazioni gamma provenienti dal tracciante radioattivo captato dai linfonodi sentinella.



Tumore mammario primario e linfonodo sentinella in un modello grafico di scintigrafia.

In B, il colore blu del tumore, dei linfonodi sentinella e dei vasi linfatici che connettono l'uno agli altri è dovuta al colorante vitale blu di Evans iniettato in sede peritumorale (o in cavità bioetica, dopo la tumorectomia) per facilitare il rintraccio.

Se il LS risulta negativo non è necessario procedere allo svuotamento del cavo ascellare e la paziente può venire dimessa dopo essere stata trattata chirurgicamente con due piccoli interventi (intervento chirurgico mammario conservativo e biopsia del LS) eventualmente effettuati in anestesia locale e senza deturpazioni fisiche o funzionali<sup>2</sup>.

Se invece il LS risulta positivo la dissezione ascellare completa sarà senz'altro da effettuarsi (intervento classico, con tem-



po mammario e tempo ascellare), per quanto sia appurato che in una elevata percentuale di casi alla positività del LS si associano linfonodi sentinella indenni<sup>2</sup>. Lo svuotamento ascellare è indicato anche qualora il LS sia interessato dalle cosiddette "micrometastasi" (inferiori ai 2 mm.); peraltro il consenso su questo punto non è unanime: sono in corso studi clinici randomizzati volti a chiarire del tutto il significato prognostico delle

micrometastasi al LS<sup>26</sup>. Assai controversa, infine, è l'opportunità di eseguire la dissezione ascellare in caso di presenza, nel LS, di cellule tumorali isolate.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Marshall, E.: Search for a killer: Focus shifts from fats to hormones. *Science* 259:618, 1993.
2. Bonadonna, G.: Neoplasie della mammella. In: Bonadonna G., Robustelli della Cuna G., Valagussa P. Ed. *Medicina oncologica*. Elsevier Masson, Milano 2007.
3. Dionigi R. *Chirurgia*. Ed Elsevier Masson, 2006.
4. Robbins S. La mammella. In: Cotran R., Kumar V., Robbins S. Ed. *Le basi patologiche delle malattie*. Piccin, Padova 1997.
5. Young B.: Mammella. In: Burkitt H.G., Stevens A., Lowe J.S., Young B. Ed. *Wheater Istopatologia essenziale*. Casa editrice ambrosiana, Milano 2002.
6. Sickles EA, Wolverton DE, Dee KE. Performance parameters for screening and diagnostic mammography: specialist and general radiologists. *Radiology* 2002; 224: 861-869.
7. Morris EA. Breast cancer imaging with MR. *North American Clinical Radiology* 2002; 40: 349-355.
8. Del Maschio A, De Gaspari A, Panizza P. Risonanza magnetica in senologia. *Radiologia medica* 2002; 104: 253-261.
9. Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. *Medicina nucleare*. Minerva Medica, Torino 2003.
10. Viehweg P, Heinig A, Amaya B, et al. MR-guided interventional breast procedures considering vacuum biopsy in particular. *European Radiology* 2002; 42: 32-39.
11. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001; 218: 497-502.
12. Jatoi I., Hilsenbeck S.G., Glark G.M. et al., Significance of axillary lymph nodes metastases in primary breast cancer. *J.Clin. Oncol.* 17: 2334-2340, 1999.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favorable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355: 1757-1766, 2000.
14. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 366: 2087-2106, 2005.
15. Million Women Study Collaborators., Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419-427. 2005.
16. Osborne CK, Schiff R, Arpino G et al.: Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptors can be used to select endocrine therapy. *Breast* 14: 458-465, 2005.
17. Alba E., Mammella. In: Wierdis T., Mollica G., Montoneri C., et al. Ed. *Ginecologia ed Ostetricia*. Edizioni Minerva Medica, Torino 1999, pag. 106.
18. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al., Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J.Natl.Cancer Inst.* 97: 1652-1662, 2005.
19. Pritchard K.I., Aromatase inhibitors in adjuvant therapy of breast cancer: before, instead of, or beyond tamoxifen. *J.Clin. Oncol.* 23: 4850-4852, 2005.
20. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 29 330:217-223, 2005.
21. Romond E.H., Pesez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 353: 1673-1684, 2005.
22. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N.Engl.J.Med.* 339: 941-946. 1998.
23. Mc Masters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J.Clin.Oncol.* 18: 2560-2566. 2000.
24. Bass SS, Cox CE, Berman C, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J.Am.Coll.Surg.* 189: 183-194. 1999.
25. Linehan DC, Hill AD, Yeh SD, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann.Surg.Oncol.* 6: 450-454. 1999.
26. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, et al. Outcome of primary breast-cancer-patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet*. 354: 197-202. 1999.

# Il clomifene citrato nel trattamento della infertilità in ambulatorio: dalla scelta della paziente allo schema di trattamento

Paolo Giovanni Artini, Francesca Papini, Maria Ruggiero,  
Olga Maria Di Berardino, Vito Cela

DIPARTIMENTO DI MEDICINA DELLA PROCREAZIONE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA  
DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, UNIVERSITÀ DI PISA

## STERILITÀ ED INFERTILITÀ

**I**l desiderio di maternità è una propensione naturale, che garantisce la continuità della specie; tuttavia l'impossibilità di realizzare questo istinto è stato sempre presente nella storia dell'uomo.

A differenza della fertilità, che definisce la capacità di ogni essere vivente di riprodursi, la sterilità rappresenta il risultato di un ostacolo alla fecondazione. Questa viene distinta dall'infertilità, definita come la conseguenza di un difetto di annidamento o dello sviluppo dell'embrione, per cui la donna è incapace di proseguire la gravidanza sino ad un'epoca di vitalità del feto[1]. Si parla infine di sub-fertilità quando entrambi i partner di una coppia infertile presentano minime alterazioni della fertilità, che presenti in uno solo dei due non comporterebbero conseguenze riproduttive<sup>2</sup>. La specie umana presenta un basso indice di fecondità, poiché solo il 25% delle coppie che ha rapporti regolari e non protetti ottiene una gravidanza nel corso del primo mese di tentativi. Soltanto una coppia su 5, quindi, tra quelle che attivamente ricercano una gravidanza, realizzerà il proprio desiderio. Circa il 90% delle coppie riesce ad ottenere una gravidanza nel corso del primo anno di rapporti liberi non protetti[3], pertanto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), definisce la sterilità come l'incapacità di una coppia di concepire, dopo 12 mesi di rapporti non protetti avvenuti in fase ovulatoria. L'OMS ha stimato che nel mondo, circa il 10% delle coppie è affetto dal "problema dell'infertilità"[4]; perciò questo non è solo un fenomeno molto esteso, ma rappresenta a pieno titolo una realtà patologica, un problema di interesse medico-sociale importantissimo. I dati relativi all'incidenza e alle principali cause di sterilità sono simili a livello mondiale.

Nella tabella n°1 sono riportati i dati pubblicati da Collins<sup>5</sup> e Spira<sup>6</sup>. Come sottolineato anche nella definizione dell'OMS, l'ovulazione rappresenta l'evento centrale di tutto il fenomeno riproduttivo della donna, tanto che alterazioni dell'ovulazione sono responsabili di circa il 15-20% dei casi di infertilità. Stabilire, quindi, la presenza o meno dell'ovulazione rappresenta un momento fondamentale sia in termini diagnostici che terapeutici<sup>7</sup>.

L'alterazione di uno qualunque dei caratteri del ciclo mestruale rappresenta uno dei problemi più frequenti per la salute della donna con importanti conseguenze in ambito diagnostico e terapeutico. Le alterazioni mestruali rappresentano infatti il

| Cause di sterilità         | Spira | Collins |
|----------------------------|-------|---------|
| Fattore Femminile          | 57%   | 54%     |
| Difetto ovulatorio         | 29%   | 27%     |
| Fattore tubarico           | 16%   | 22%     |
| Endometriosi               | 7%    | 5%      |
| Fattore cervicale          | 2%    | /       |
| Fattore uterino            | 3%    | /       |
| Fattore Maschile           | 21%   | 25%     |
| Sterilità inspiegata       | 4%    | 17%     |
| Fattore Maschile-Femminile | 18%   | /       |
| Altri                      | 4%    | /       |

Tabella n°1 Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita art. 7 - legge 40/2004 21 luglio 2004

sintomo di un'anomalia del sistema riproduttivo, dal suo sviluppo, ad alterazioni di origine endocrina, sino ad una lesione anatomica acquisita.

L'OMS ha proposto una classificazione riguardante i difetti ovulatori, dividendoli in tre gruppi:

- I. Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, con livelli diminuiti di estrogeni (amenorree da stress, anoressia nervosa..);
- II. Disfunzione ipotalamo-ipofisario con livelli normali di gonadotropine, prolattina ed estrogeni (PCO);
- III. Deficit della funzione ovarica.

## VALUTAZIONE DELL'OVULAZIONE

**L**a diagnosi di alterazione dell'ovulazione può essere posta in molti casi anche sulla sola base della storia mestruale. Flussi che si susseguono ogni 25-35 giorni, soprattutto se accompagnati da disturbi premestruali come tensione mammaria, gonfiore addominale sono elementi anamnestici suggestivi di avvenuta ovulazione. Inoltre è importante anche uno scrupoloso esame obiettivo della paziente, che consideri sia l'indice di massa corporea (BMI) della donna stessa (<20 kg/m<sup>2</sup> può essere indice di una disfunzione ipotalamica; >30kg/m<sup>2</sup> di resistenza insulinica), che un'analisi accurata valutazione dell'anatomia dell'apparato riproduttivo<sup>8</sup>.

Ad oggi risultano comunque utili indagini diagnostiche-laboratoristiche e strumentali capaci di dimostrare indirettamente l'avvenuta deiscenza follicolare.



Tra queste, quelle più frequentemente utilizzate sono:

- » la misurazione giornaliera della Temperatura Corporea Basale (TCB). In caso di ciclo ovaratorio la temperatura mostra un andamento bifasico, caratterizzato da una prima fase (follicolare) ipotermica; ed una seconda (post-ovulatoria e in corso di attività del corpo luteo) caratterizzata da ipertermia, con un aumento di 0,5°C;
- » la determinazione del progesterone sierico in 22°-25° giornata di un ciclo regolare di 28 giorni, corrispondente alla fase di massima attività del corpo luteo. Valori >10ng/ml sono suggestivi di avvenuta ovulazione; anche se considerando la pulsilità della secrezione progestinica da parte del corpo luteo, anche valori <10 ng/ml possono essere talora considerati normali;
- » l'utilizzo dell'ecografia pelvica con monitoraggio del diametro dei follicoli ovarici;
- » la misurazione dell'escrezione urinaria dell'ormone luteinizzante (LH), che risulta aumentata nelle 24-36 ore precedenti l'ovulazione;
- » la misurazione dell'estradiolo e dell'LH plasmatico.

L'aspetto qualitativo dell'ovulazione può essere poi valutato con:

- » una biopsia endometriale eseguita sul fondo dell'utero tardivamente nella fase luteinica (2-3 giorni prima dell'insorgenza della successiva mestruazione). In caso di avvenuta ovulazione, l'endometrio presenta un classico aspetto secretivo. Un ritardo nella maturazione endometriale superiore a 2 giorni (rispetto all'inizio del ciclo mestruale successivo) indica un'inadeguata fase luteinica (insufficienza luteinica, difetto della fase luteinica).

Tuttavia risulta di fondamentale importanza ricordare che la vera ed unica prova inconfutabile dell'avvenuta ovulazione è la gravidanza.

## RISERVA OVARICA ED INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

**L**a farmacologia della riproduzione prevede l'impiego di più farmaci, associati o meno tra loro, che hanno come fine ultimo l'induzione dell'ovulazione, con la crescita di uno o più follicoli nei casi di anovulatorietà cronica. Le pazienti che non hanno concepito dopo un anno di rapporti regolari non protetti, affette da amenorrea disfunzionale, oligomenorrea ed insufficienza/assenza della fase luteinica, possono essere avviate a protocolli di induzione di ovulazione. Inoltre, sono candidate a questo tipo di trattamenti anche pazienti con endometriosi, coppie con fattore maschile lieve-moderato di sterilità e con fattore tubarico lieve.

Devono invece essere escluse le pazienti con amenorrea ovarica e disgenesia gonadica e quelle con valori basali elevati di gonadotropine. Nonostante le prime gravidanze nell'ambito delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) siano state ottenute su cicli spontanei, ben presto è stato evidenziato come l'incidenza delle gravidanze aumentasse di molto attraverso la maturazione follicolare multipla indotta da clomifene citrato o gonadotropine (hMG, HU-FSH, hCG).

La percentuale infatti correla direttamente con il numero di embrione ottenuti e trasferiti in utero. Proprio per questo, attualmente infatti quasi tutti i programmi di PMA includono una stimolazione follicolare multipla mediante l'uso di varie sostanze farmacologiche (clomifene o gonadotropine,...) somministrate allo scopo di creare un numero maggiore di follicoli pre-ovulatori e permettere quindi di ottenere un numero maggiore di ovociti maturi riducendo al massimo la crescita asincrona dei vari follicoli. Il razionale di questa metodica trova le sue fondamenta nel considerare la somministrazione di FSH nella fase follicolare responsabile del reclutamento e maturazione dei follicoli selezionati dall'ovaio che in un ciclo naturale sarebbero stati destinati all'atresia.

Tra i vari farmaci utilizzati nella medicina della riproduzione si annoverano (Tabella n° 2):

- » antiestrogeni (Clomifene Citrato)
- » antiprolattinici (Bromocriptina, Cabergolina)
- » gonadotropine (uFSH, rFSH, hMG, rLH, hCG, r hCG)
- » analoghi del GnRH
  - antagonisti (cetorelix, ganirelix)
  - agonisti (triptorelina, leuprolide, buserelin, goserelin)
- » gestageni (progesterone in olio, in gel)
- » estrogeni (estradiolo valerianato)

|                                              |                                                                       |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Citrato di Clomifene                         | per os 50-100 mg/die per 5 giorni, fino a 200-250 mg/die per 5 giorni |
| Agenti insulino-sensibilizzanti (metformina) | per os 1500 mg/die                                                    |
| Gonadotropine                                |                                                                       |
| hMG follicolo-stimolante+hCG luteinizzante   | i.m. 75/UI FSH+35/UI LH; 150/UIFSH+70/UI LH al giorno                 |
| hMG purificato follicolo stimolante          | i.m. 75-150/UI al giorno                                              |
| FSH ricombinante follicolo stimolante        | i.m. 75/150/UI al giorno                                              |
| hCG gonadotropina corionica luteinizzante    | i.m. 500-1000-2000-5000/UI al giorno                                  |

Tabella n° 2 Farmaci induttori dell'ovulazione

Un elemento importante al fine di ottimizzare la stimolazione ovarica è dato dalla valutazione preventiva della riserva ovarica della paziente candidata alle tecniche di PMA; ciò consente infatti di definire i dosaggi e prevedere la risposta al trattamento, si può utilizzare il dosaggio dell'FSH e la conta dei follicoli antrali il 3° giorno del ciclo<sup>9</sup>, ed eventualmente il test al clomifene citrato.

Il test più semplice, poco costoso e meno invasivo è il dosaggio basale dell'FSH, da effettuarsi in fase follicolare precoce. Diversi studi hanno messo in evidenza che donne con elevati valori basali di FSH, indipendentemente dell'età presentano una significativa riduzione del tasso di gravidanza<sup>10,11</sup>.

Il dosaggio basale di FSH ed estradiolo è più efficace della sola valutazione dell'FSH, poiché valori elevati di estradiolo possono abbassare i livelli di FSH e nascondere così un deficit di riserva ovarica. Inoltre, un valore elevato di estradiolo può indicare uno stadio funzionale più avanzato nello sviluppo follicolare, con conseguente minor reclutamento ovocitario in corso di stimolazione. Un valore elevato di estradiolo, a prescindere del livello anche normale dell'FSH basale è sem-

pre correlato con una riduzione della pregnancy rate<sup>10, 12, 13</sup>. La conta dei follicoli antrali in 3° giornata è un altro indice prognostico importante, soprattutto in associazione ai livelli basali di FSH [14]. Recentemente, vari Autori sottolineano l'importanza di alcune citochine come markers di riserva ovarica e sembrano particolarmente utili, anche se non utilizzati routinariamente nella pratica clinica, i livelli dell'ormone anti-mülleriano AMH e dell'inibina B<sup>15,16</sup>.

Il test al clomifene citrato si basa, previa valutazione della concentrazione plasmatica di FSH ed E2 al 3° giorno del ciclo, sulla somministrazione di 50-100 mg/die di clomifene citrato dal 5° al 9° giorno a partire dall'inizio delle mestruazioni. Il 10° giorno viene misurato nuovamente l'FSH che in donne con riserva ovarica normale risulta più basso, mentre l'estradiolo aumentato.

### IL CLOMIFENE CITRATO

**I**l clomifene citrato (CC) è una molecola con attività fondamentalmente anti-estrogenica, associata a deboli proprietà estrogeniche che divengono clinicamente apparenti quando i livelli di estrogeni endogeni sono molto bassi. Il CC agisce infatti legandosi in modo competitivo ai recettori degli estrogeni presenti nei nuclei delle cellule di vari organi bersaglio, comprendenti l'ipotalamo, l'ipofisi e l'ovaio, ma anche l'endometrio, le ghiandole mucipare cervicali e vaginali, determinando così una condizione di insensibilità agli estrogeni<sup>17</sup>. A livello ipotalamico, principale sede d'azione del farmaco, il CC provoca una definitiva riduzione del numero dei recettori per gli estrogeni (feed-back negativo) alla quale consegue una stimolazione della secrezione del GnRH). Quest'ultima va ad incrementare la produzione ipofisaria di FSH ed LH, per cui compare un picco di LH che determina l'ovulazione.

Il farmaco interagisce anche nei processi steroidogenetici a livello ovarico, facilitando la conversione degli androgeni in estrogeni, con il risultato finale dell'accrescimento e la maturazione di un certo numero dei follicoli nell'ovaio. Perciò non induce direttamente l'ovulazione, ma agisce innescando la cascata fisiologica di eventi che portano all'ovulazione nel corso di un ciclo normale. È evidente quindi come il CC possa esplicare la sua azione solo in pazienti con un asse ipotalamo-ipofisario integro. È inoltre importante sottolineare come il CC a livello uterino, cervicale e vaginale svolga un'azione anti-estrogenica, ostacolando l'impianto e l'iniziale sviluppo embrionario. Tuttavia vari studi hanno dimostrato una trascurabilità del dato alle dosi generalmente utilizzate in ambito clinico<sup>18</sup>.

### INDICAZIONI

**I**l CC è indicato per regolarizzare l'ovulazione e quindi la possibilità di concepimento in donne che ovulano sporadicamente, ma anche considerato molto utile per sincronizzare il momento dell'ovulazione in pazienti che debbono essere sottoposte a cicli di inseminazione artificiale.

Il CC rappresenta perciò il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'induzione dell'ovulazione nelle pazienti normogonadotrope e normoprolattinemiche, anovulatorie, ma con un asse ipotalamo-ipofisi-ovarico integro (valutabile mediante la presenza di livelli estrogenici >40 pg/ml). Si può inoltre considerare importante nel trattamento di pazienti che presentano una fase luteinica insufficiente, senza la necessità di prolungare

la fase luteinica stessa. Questo farmaco trova inoltre un'importante utilizzazione nel trattamento delle pazienti affette da policistosi ovarica (PCO), anche se in questa categoria di pazienti si ha un maggior rischio di gravidanze multi gemellari ed iperstimolazione ovarica. In queste pazienti, infatti, il CC aumenta l'ampiezza e non la frequenza del pulse del GnRH. Invece, le pazienti ipoestrogeniche-ipogonadotrope non rispondono raramente ad un trattamento con CC, quindi non è consigliabile sottoporre le pazienti a questo trattamento.

Il CC risulta quindi un'utile strategia nell'induzione dell'ovulazione per programmare rapporti spontanei, inseminazioni intrauterine (IUI) e fecondazione in vitro (FIVET-ICSI). Un recente studio retrospettivo sull'utilizzo di Clomifene citrato (CC) per le induzioni dell'ovulazione in caso di IUI ha mostrato percentuali medie di gravidanza per ciclo intorno al 5%[19]. Pertanto, tale dato, associato al più basso costo del farmaco rispetto alle gonadotropine, è sufficiente a giustificare l'utilizzo del CC nelle coppie con indicazione ad IUI come primo approccio terapeutico. Il CC è stato inoltre utilizzato anche nei cicli FIVET-ICSI in associazione alla gonadotropina corionica; successivamente è stato quasi del tutto abbandonato a favore delle gonadotropine, che risultano più affidabili e prive dell'effetto antiestrogenico a livello endometriale e sul muco cervicale<sup>20</sup>.

Tuttavia lavori recenti hanno riscoperto che l'utilizzo del CC in associazione a basse dosi di gonadotropine può rappresentare una buona alternativa per pazienti con cicli regolari<sup>21</sup>.

### DOSAGGIO

**E**sistono numerosi schemi di trattamento, ma per lo più si procede somministrando inizialmente, indipendentemente dalla gravità della disfunzione ipotalamo-ipofisaria, la dose più bassa, pari a 50/die per cinque giorni consecutivi, iniziando il farmaco al quinto giorno della mestruazione.

Alcuni studi riportano un suo inizio anche in terza giornata, aumentando però, in questo modo, il rischio di gravidanze multiple. Le dosi poi variano appunto in base alla gravità della disfunzione, le forme più lievi rispondono a dosaggi di 50-100 mg/die per 5 giorni, quelle più gravi possono richiedere anche dosaggi di 200-250 mg/die sempre per un periodo di 5 giorni consecutivi. Alle pazienti trattate si deve consigliare di avere rapporti regolari, a giorni alterni, non protetti, a partire dal quinto giorno dopo la fine del trattamento<sup>22</sup>.

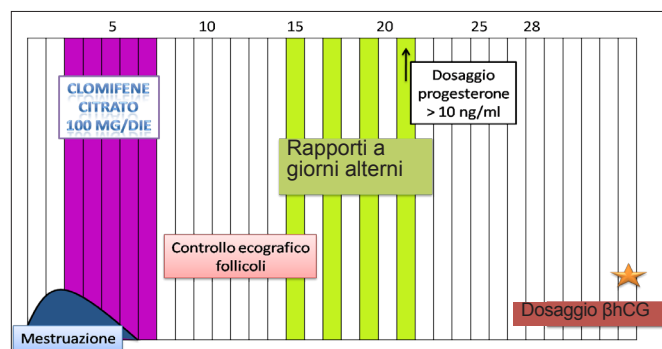


Tabella modificata da G. Pescetto et al., 2009

Se non si instaura una gravidanza nonostante un periodo di apparente normalità dell'ovulazione, sarà importante ricorrere al monitoraggio ecografico, per poter meglio analizzare il diametro follicolare ed il numero dei follicoli stessi, così da individuare il momento migliore per la somministrazione della gonadotropina corionica al fine di ottenere la maturazione follicolare e l'ovulazione. Il monitoraggio ecografico, risulta infatti particolarmente importante, in tutti quei casi in cui, nonostante si verifichi un significativo aumento degli estrogeni, non si ha l'ovulazione, per cui si necessita dell'associazione del clomifene con l'hCG (10.000 UI i.m. monodose). Risulta importante, inoltre, il dosaggio del progesterone plasmatico al 21°-22° giorno del ciclo; valori >10ng/ml dimostrano l'avvenuta ovulazione, valori inferiori, invece, suggeriscono la possibilità di una insufficienza luteinica (si deve aumentare il clomifene) o peggio, un fallimento della terapia a causa della clomifene-resistenza.

In corso di stimolazione per FIVET-ICSI, i dosaggi di CC sono sovrapponibili a quelli utilizzati nei cicli IUI.

### COMPLICANZE

**L**a terapia con clomifene citrato, nonostante sia un farmaco molto maneggevole, non è scevra da effetti collaterali, legati soprattutto alla durata ed alla dose della terapia. Tra i vari disturbi, quelli più frequentemente riscontrati nella pratica clinica sono quelli vasomotori (vampate, aumento della temperatura corporea...) probabilmente giustificati dall'effetto antiestrogenico e da quello diretto del farmaco a livello del centro termo-regolatore ipotalamico. Si possono annoverare altri disturbi comunque meno frequenti che riguardano alterazioni gastrointestinali come distensione addominale, nausea e vomito, mastodinia e alterazioni visive; con scomparsa quasi completa nel giro di pochi giorni. Tra le reazioni avverse non si devono trascurare rari ma importanti disturbi epatici.

Tra le complicanze dell'utilizzo del CC, si annoverano:

- » gravidanze multiple
- » iperstimolazione ovarica.

Considerando il rischio di gravidanze multiple, la frequenza raggiunge circa il 3%-7% delle pazienti trattate con un rischio più elevato nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico. Tuttavia non esistono evidenze in grado di confermare che le gonadotropine conducano ad un aumentato rischio rispetto agli antiestrogeni. Infatti la Cochrane review del 2007 riporta un rischio di gravidanza multipla per ciclo di IUI pressoché sovrapponibile tra antiestrogeni e gonadotropine (9.8% e 10% rispettivamente)<sup>20</sup>.

Per quanto concerne, invece, l'incidenza di iperstimolazione, questa oscilla dal 3% al 10% soprattutto in pazienti trattate a lungo con clomifene e alle dosi >100 mg/die, ed anche in questo caso con una percentuale maggiore in donne affette da PCO<sup>23</sup>. Sono state descritti effetti avversi di questo farmaco sull'endocervice, endometrio, ovaio, ovocita ed embrione, ma in realtà non esistono prove certe che questi effetti si verifichino con conseguenze cliniche importanti<sup>24</sup>. Infatti al contrario di qualche teoria allarmistica in voga alla fine degli anni '80<sup>25</sup>. Riguardo un aumentato rischio di malformazioni congenite soprattutto neurologiche, a seguito dell'uso di clomifene, si è dimostrato l'infondatezza di queste segnalazioni. Nonostante

questo, Lobo, nel 2007 ha dimostrato che, anche se non statisticamente significativo, un aumento del tasso di malformazioni fetali più alto del normale con la somministrazione di clomifene nelle prime 6 settimane dopo il concepimento. Per questo è comunque bene escludere sempre una gravidanza prima della somministrazione del farmaco.

### CONTROINDICAZIONI

**S**i considerano controindicazioni all'utilizzo del farmaco, la presenza di cisti ovariche, che potrebbero crescere eccessivamente con elevato rischio di rottura, la presenza di disfunzione epatica e di disturbi visivi.

### CONCLUSIONI

**V**ari dati di letteratura hanno dimostrato che l'utilizzo del CC riesce ad indurre l'ovulazione nel 70-80% dei casi e in circa la metà di queste pazienti si instaura una gravidanza. La differenza tra queste due percentuali può trovare varie spiegazioni, tra cui l'effetto del farmaco stesso sul muco cervicale e sull'endometrio, creando un ostacolo alla penetrazione degli spermatozoi e al successivo impianto, la possibilità di un'ovulazione prematura del follicolo solo parzialmente maturo con conseguente insufficienza del corpo luteo.

- » Le pazienti con policistosi ovarica godono di un grande beneficio dall'utilizzo di questo farmaco, addirittura con un indice di gravidanza superiore rispetto alle altre pazienti trattate per sterilità inspiegata, forse per la maggiore resistenza delle prime agli effetti negativi dell'effetto anti-estrogenico del CC sui tessuti periferici. Per quella percentuale (10-20%) di pazienti non responsive ai dosaggi massimali (250 mg/die per 10 giorni) della terapia, può essere utile, prima di abbandonare il farmaco e passare al trattamento con gonadotropine, tentare l'associazione del CC con altri farmaci, tra cui:
- » associazione con desametasone 0,5 mg/die o prednisone 5 mg/die in pazienti con elevati livelli di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) per ridurre la concentrazione di androgeni a livello del microambiente follicolare, con riduzione della capacità di risposta alle gonadotropine ipofisarie [26];
- » associazione con DA-agonista (cabergolina o bromocriptina) in pazienti con alti livelli di prolattinemia;
- » utilizzo di contraccettivi orali o analoghi del GnRH per circa sei mesi (pre-trattamento) per diminuire i livelli circolanti di LH;
- » associazione di metformina in pazienti con PCO resistenti al solo clomifene, con possibilità di aumentare l'incidenza delle gravidanze addirittura del 9%;
- » associazione con letrozolo, un inibitore delle aromatasi.

In conclusione, nonostante il CC sia un farmaco utilizzato da molto tempo, le ultime ricerche ed i nuovi studi, hanno rivalutato la sua funzione sia per l'utilizzo in donne che ricercano una gravidanza spontanea, sia per quelle che si affidano alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita di primo e secondo livello.

{BIBLIOGRAFIA}

1. G.Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni, Ginecologia e Ostetricia. SEU, 2009.
2. E. Cittadini, R. Palermo, C Zangara. Sterilità femminile. In Candiani, Danesino, Gastaldi. La Clinica Ostetrica e Ginecologica. Masson, Milano, 1996.
3. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med. 1982
4. Albrecht BH, Cramer D, Schiff I. Factors influencing the success of artificial insemination. Fertil Steril. 1982 .
5. Collins TA et al. The prognosis for live birth among untreated infertile couplet. Fertl Steril 1995.
6. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod. 1986 .
7. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod. 2000 .
8. Disturbi del ciclo mestruale in NappiC(ed): ostetricia e ginecologia. Idelson, Gnocchi, Napoli 2005.
9. Noci I, Biagiotti R, Maggi M, Ricci F, Cinotti A, Scarselli G. Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. Hum Reprod. 1998 Mar.
10. Scott RT, Toner JT, Mausher SJ, et al. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1990.
11. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A and Braude P .Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve—an eight year study. Hum Reprod 2000.
12. Evers JLH, Slaats P, Land JA, et al. Elevated levels of basal estradiol predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1998.
13. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR, et al. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril 1997.
14. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2003.
15. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Updat 2006.
16. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009.
17. Derman SG, Adashi EY. Induction of ovulation. Compr Ther. 1995.
18. Kelekçi S, Saygılı-Yılmaz E, Inan I, Eminsoy G. A trial of a new regimen with clomiphene citrate administration to reduce the antiestrogenic effects on reproductive end organs. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004.
19. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? Hum Reprod. 2008 Apr.
20. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ .Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2007.
21. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. Arch Gynecol Obstet. 2009 .
22. Polyzos NP, Tzioras S, Badawy AM, Valachis A, Dritsas C, Mauri D..Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. Reprod Biomed Online. 2009.
23. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? Hum Reprod. 1999.
24. Fritz MA, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. Fertil Steril. 1982 .
25. Cornet MC, Ten Kate LP, Te Meerman GJ. Ovulation induction, in-vitro fertilisation, and neural tube defects. Lancet. 1989.
26. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2002 .



# La scelta del contraccettivo per la cura dell'acne e degli inestetismi della cute nella paziente con PCOS

Franca Fruzzetti, Daria Perini  
DIVISIONE DI GINECOLOGIA ED OSTETRICIA I° UNIVERSITARIA,  
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA, PISA

## INTRODUZIONE

**L**a Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine endocrino che interessa circa il 5-10% delle donne in età riproduttiva<sup>1</sup>. La sindrome si manifesta a partire dall'adolescenza con una sintomatologia endocrino-metabolica eterogenea caratterizzata da irregolarità mestruali, irsutismo e acne, ovaie policistiche, obesità, dislipidemia e iperinsulinemia. Nell'età adulta è causa di sterilità. I primi criteri che sono stati utilizzati per la diagnosi di PCOS sono quelli del National Institute of Health del 1990. Secondo tali criteri, è possibile fare diagnosi di PCOS in presenza di: alterazioni mestruali (oligoamenorrea/anovularietà) e iperandrogenismo clinico e/o biochimico, dopo esclusione di altre disendocrinopatie correlate quali iperprolattinemia, sindrome di Cushing, iperplasia surrenale congenita, malattie della tiroide<sup>2</sup>. Nel 2003 dalla Consensus Conference sulla PCOS tenutasi a Rotterdam, emergono i nuovi criteri per la diagnosi di PCOS, che si differenziano dai precedenti in quanto acquista importanza l'aspetto ecografico delle ovaie. Infatti, in base a questi, si pone diagnosi di PCOS in presenza di almeno due tra i seguenti criteri: oligoamenorrea e/o anovularietà, iperandrogenismo clinico e/o laboratoristico, ecostruttura policistica dell'ovaio, dopo esclusione di altre cause di iperandrogenismo e anovularietà<sup>3</sup>. Si definisce ovaio policistico quello nel quale sono presenti almeno 12 follicoli di diametro compreso tra 2 e 8 mm e/o il volume ovarico è superiore ai 10 cc. La misurazione del volume ovarico deve avvenire in assenza di formazioni funzionali o patologiche nel contesto del parenchima ovarico. Ai fini diagnostici è sufficiente che un solo ovaio soddisfi una di queste due caratteristiche<sup>4</sup>.

## GLI ASPETTI CLINICI DELL'IPERANDROGENISMO

**L**e manifestazioni cliniche dell'iperandrogenismo comprendono l'irsutismo, l'acne e la seborrea. L'irsutismo è la crescita eccessiva di peli di tipo terminale (robusti e pigmentati) con distribuzione tipicamente maschile, cioè in aree androgeno-dipendenti quali labbro superiore, regione sottomentoniera, branca montante della mandibola, areole e area intermammaria, linea alba, dorso, regione sacrale. Diversa è la condizione di ipertricosi definita come la crescita eccessiva di peli di tipo non terminale in aree non androgeno dipendenti. Questa distinzione è fondamentale ai fini

diagnostici e terapeutici in quanto, mentre l'irsutismo può essere trattato farmacologicamente, l'ipertricosi non beneficia di alcun trattamento farmacologico. Per la diagnosi di irsutismo si fa riferimento allo score di Ferriman-Gallway, un metodo di valutazione e quantificazione dell'irsutismo che, facendo riferimento a 9 aree corporee, assegna un punteggio compreso tra 0 (assenza di peli terminali) a 4 (copertura completa) in ciascuna area (Fig. 1). Un punteggio superiore a 9 è diagnostico per irsutismo<sup>5</sup>. Circa il 60% delle donne affette da PCOS lamenta la presenza di irsutismo, ed è questo spesso il sintomo che le porta dal medico, essendo causa di disagio sociale.

Gli androgeni svolgono un ruolo fondamentale nel determinare il tipo e la distribuzione dei peli. A livello dell'unità pilo-sebacea, il testosterone viene convertito nel suo metabolita maggiormente attivo detto diidrotestosterone (DHT) grazie all'azione dell'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi. Il DHT converte il vello in pelo di tipo terminale. Un incremento dell'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi, così come elevati livelli di androgeni circolanti, possono stimolare la crescita di peli di tipo terminale nelle aree androgeno sensibili<sup>6</sup>.

L'Acne vulgaris è l'altra manifestazione cutanea dell'iperandrogenismo, presente nel 15-25% delle donne con PCOS. Gli androgeni sono coinvolti nella patogenesi dell'acne attraverso un duplice meccanismo: essi infatti agiscono a livello della ghiandola sebacea stimolando l'iperproduzione di sebo e il processo di cheratinizzazione con conseguente desquamazione

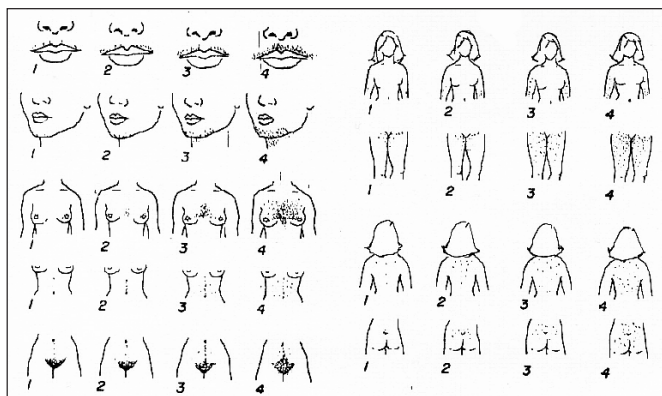


Fig.1 Score di Ferriman and Gallway. Da: Rosenfield RL.

Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr Clin North Am* 37:1333, 1990.



abnorme delle cellule epiteliali, processi che contribuiscono entrambi allo sviluppo del comedone, la lesione elementare non infiammatoria dell'acne. La successiva colonizzazione dello stesso da parte del batterio *Propionibacterium acnes*, porta alla formazione di lesioni infiammatorie quali le papule e le pustole<sup>6</sup>. Si stima che circa l'80% delle donne con acne severo, il 50% di quelle con la forma moderata e il 30% di quelle con la forma lieve ha elevati livelli di androgeni circolanti nel sangue, senza che tuttavia esista una relazione tra la severità dell'acne e i livelli di androgeni circolanti<sup>7</sup>.

### LA SCELTA DEL TRATTAMENTO

I trattamenti farmacologici delle manifestazioni cutanee dell'iperandrogenismo si basano sull'uso dei contraccettivi orali (CO), degli antiandrogeni e degli insulino-sensibilizzanti.

I CO sono farmaci efficaci nel management dei sintomi dell'iperandrogenismo. I meccanismi attraverso i quali i CO determinano un miglioramento dell'acne e dell'irsutismo comprendono la soppressione della produzione ovarica di androgeni secondaria a inibizione delle gonadotropine e l'incremento della sintesi epatica delle sex hormone binding globulin (SHBG) con conseguente riduzione della quota libera, e quindi biologicamente attiva, di testosterone. Tutti i CO sono dotati di un effetto antiandrogenico di base, tuttavia il tipo di progestinico contenuto nel CO può influenzare ulteriormente tale effetto.

In considerazione degli effetti che i progestinici esercitano sui tessuti androgeno-dipendenti possono essere classificati in:

- I. progestinici con attività androgenica (levonorgestrel (LNG))
- II. progestinici privi di attività androgenica (gestodene (GSD), desogestrel (DSG))
- III. progestinici con attività antiandrogenica

Al momento esistono quattro progestinici dotati di attività antiandrogenica utilizzabili nella pratica clinica, ordinati in base alla loro potenza antiandrogenica:<sup>8</sup> (Fig. 2)

- I. ciproterone acetato (CPA);
- II. dienogest (DNG);
- III. drospirenone (DRSP);
- IV. clormadinone acetato (CMA).

L'effetto antiandrogenico dei progestinici dipende dalla loro:

- I. affinità per i recettori degli androgeni;
- II. affinità di legame per le SHBG;
- III. influenza sull'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi;
- IV. capacità di aumentare la clearance degli androgeni a livello epatico.

In relazione alle loro proprietà androgeniche o antiandrogeniche, i progestinici possono influenzare la sintesi epatica di proteine indotta dagli estrogeni come ad esempio le SHBG, così come il metabolismo glucidico e lipidico<sup>9</sup>.

Grazie all'azione inibitoria sulla produzione ovarica di androgeni e alla stimolazione della sintesi di SHBG, a conti fatti tutti i CO possono essere efficaci nel trattamento delle forme lievi di acne, indipendentemente dal progestinico associato,

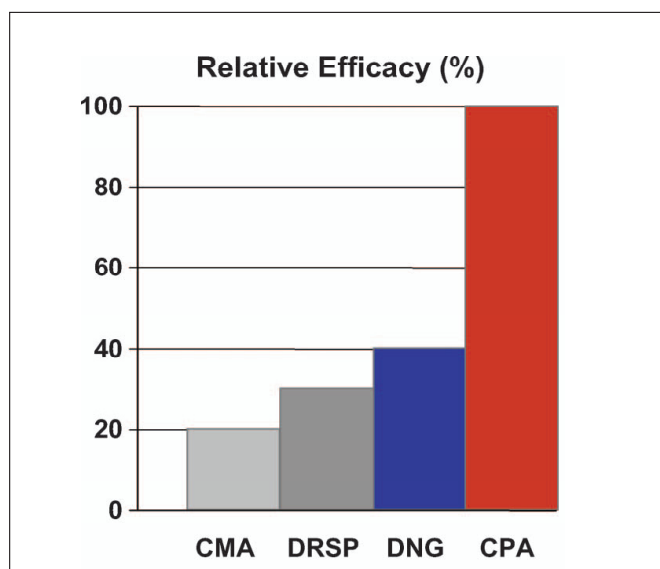


Fig. 2 Efficacia relativa (%) dei progestinici con attività antiandrogenica. da: Oettel M, Graser T, Hoffman H. Why dienogest as a progestogenic component of postmenopausal nonandrogenic hormone replacement therapy. *Drugs Today* 2001; 37(Suppl G):3-15.

anche se l'uso di progestinici dotati di attività antiandrogenica migliora notevolmente questi risultati. Mango et al.<sup>10</sup> hanno valutato gli effetti di un preparato contenente 30  $\mu$ g EE+75 mcg GSD a confronto con 30  $\mu$ g EE+150  $\mu$ g DSG in 19 donne con acne lieve-moderata. Sebbene entrambi i progestinici siano privi di attività antiandrogenica, entrambe le formulazioni somministrate per 9 mesi hanno portato ad una riduzione significativa e confrontabile della media dello score dell'acne rispetto al valore basale. Pierard-Franchimont<sup>11</sup> ha osservato una riduzione del 78% del numero delle lesioni dopo la somministrazione per 13 mesi di GSD con regime trifasico. Un miglioramento significativo dell'acne è stato osservato anche con la somministrazione bifasica del desogestrel. Redmond et al.<sup>12</sup> in uno studio controllato con placebo hanno riportato una riduzione media delle lesioni infiammatorie e di quelle totali del 51% e del 46% con la pillola trifasica 35EE/ norgestimate (NGM), un progestinico che "in vitro" ha dimostrato di avere un'affinità irrilevante per i recettori degli androgeni e nessuna affinità per le SHBG. Nello stesso studio il placebo riduceva le lesioni infiammatorie e quelle totali del 35% circa.

Nello studio di Lucky et al.<sup>13</sup>, le lesioni infiammatorie e quelle totali si erano ridotte rispetto al basale del 53% e del 62%, rispettivamente, con il NGM trifasico, confrontato con una riduzione del 27% e del 39% col placebo ( $p=0.0001$  per ciascuno). Thiboutot et al.<sup>14</sup> e Leyden et al.<sup>15</sup> con 20  $\mu$ g/LNG per 6 mesi hanno riportato in donne con acne moderata una riduzione dal 47% al 22% delle lesioni totali e dal 40% al 31% di quelle infiammatorie. I risultati sopradescritti, maggiori rispetto al placebo, sono stati evidenziati anche con LNG sebbene si tratti di un progestinico dotato di attività androgenica. Tuttavia il LNG ha mostrato, nei ratti, di possedere proprietà androgeniche se somministrato a dosi elevate (da 700 a 21.000  $\mu$ g), non paragonabili a quelle sufficienti ad inibire l'ovulazione (da 50 a 100  $\mu$ g) suggerendo così che le dosi di LNG comunemen-

te utilizzate nei CO non hanno effetti di tipo androgenico.

Tutti i CO appena menzionati non hanno dimostrato di avere effetti significativi sull'irsutismo.

I CO con progestinici ad attività antiandrogenica, invece, si sono dimostrati efficaci nel management dell'acne anche nelle forme più gravi (da moderato a severo) così come sull'irsutismo. Uno studio effettuato con una combinazione di 35 µg EE/2 mg CPA per 48 cicli somministrato a donne con PCOS ha messo in evidenza che tutte le lesioni acneiche guarivano completamente entro 24 mesi di terapia e che tutte le forme di irsutismo miglioravano con completa guarigione di quelle lievi-moderate al termine del trattamento<sup>16</sup>.

Un miglioramento dell'acne e dell'irsutismo è stato descritto anche con la formulazione contenente 30 µg EE/3 mg DRSP. In uno studio comparativo con 35 µg EE/2 mg CPA e 30 µg EE/3 mg DRSP è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa ( $p=.0006$ ) del numero delle lesioni rispetto al basale rispettivamente del 59% e 63%, dopo nove cicli di trattamento; le differenze tra i due gruppi non sono risultate statisticamente significative<sup>17</sup>. Grazie all'attività antiandrogenica del DRSP, la combinazione 30 µgEE/3 mg DRSP sopprimeva efficacemente la crescita pilifera in donne con le forme moderate e severe di irsutismo con riduzione del Ferriman Gallway score del 67% dopo 6 mesi e del 78% dopo 12 mesi<sup>18</sup>. Un miglioramento sia dell'acne che dell'irsutismo è stato dimostrato anche in donne trattate con 30 µg EE/2 mg CMA. In uno studio comparativo su 199 donne con forme di acne papulo-pustoloso lievi e moderate, trattate con 30 µg EE/2 mg CMA e EE/LNG è stato osservato dopo un anno un miglioramento dell'acne del 59.4% delle donne a cui era stato somministrato il CO contenente CMA e del 45.9% in quelle con LNG. La frequenza relativa delle donne con risoluzione completa della malattia cutanea era del 16.5% sotto EE/CMA e del 4.3% sotto EE/LNG al 12 ciclo. Tali differenze erano da attribuire alle proprietà antiandrogeniche del CMA<sup>19</sup>. La stessa combinazione portava a miglioramento dell'irsutismo del 33% dopo 6 mesi.

Nello studio doppio-cieco di Palombo-Kinne donne affette da acne da lieve a moderato, venivano randomizzate al trattamento con EE/DNG ( $n=525$ ), EE/CPA ( $n=537$ ) o placebo ( $n=264$ ) per 6 cicli. Al termine dello studio si aveva una riduzione delle lesioni infiammatorie e totali del 65.6% e del 54.7%, rispettivamente, nel gruppo trattato con EE/DNG, del 64.6% e del 53.6% nel gruppo EE/CPA, e del 49.4% e 39.4% nel gruppo placebo. Le conclusioni erano che il EE/DNG era più efficace rispetto al placebo e che era efficace allo stesso modo del EE/CPA nel trattamento delle forme di acne lievi-moderate, rappresentando pertanto una opzione valida sia da un punto di vista terapeutico che contraccettivo<sup>20</sup>.

Un aspetto importante da sottolineare è la differente risposta al trattamento con CO dell'irsutismo rispetto all'acne. In tutte le forme di acne, siano esse lievi-moderate o severe, si osserva infatti un miglioramento già a partire dal terzo mese di terapia. Tale miglioramento diventa poi significativo al 6 mese di terapia. In caso di irsutismo, invece, i primi segni di miglioramento si osservano non prima dei sei mesi di terapia e si ottengono risultati significativi solo dopo molti mesi di terapia. Lo studio di Falsetti effettuato con una combinazione di 35 µg EE/2 mg CPA per 60 cicli somministrato in 140 donne

con PCOS evidenziava che le manifestazioni dell'acne in tutte le sue forme (da leggera a severe) erano trattate con successo (100%) entro 24 mesi. Per quanto riguarda l'irsutismo, il preparato portava, dopo 24 cicli, a risoluzione completa solo le forme leggere, mentre quelle moderate si risolvevano completamente dopo 60 cicli di trattamento e quelle severe miglioravano diventando lievi-moderate dopo 60 cicli di trattamento nell'80% delle pazienti trattate<sup>21</sup>.

Di questo aspetto deve essere informata adeguatamente la paziente in modo che le sue aspettative non vadano oltre la realtà e non ci sia un abbandono precoce della terapia.

La lenta risposta dell'irsutismo alle terapie, riflette la modalità di azione dei CO nei confronti dell'unità pilo-sebacea. Tutti i follicoli piliferi hanno infatti un'attività ciclica caratterizzata dall'alternanza di fasi di crescita (anagen), di involuzione (catagen) e di riposo (telogen). La fase anagen è quella in cui si forma un nuovo bulbo e da questo il nuovo pelo che crescendo spinge il vecchio pelo in superficie eliminandolo. Gli androgeni esercitano la loro azione durante questa fase: trasformano il vello in pelo terminale e stimolano la crescita del pelo. Nella fase catagen si ha il blocco della crescita, mentre la fase telogen è quella di riposo al termine della quale si ha la caduta del pelo. Le varie fasi del ciclo follicolare hanno una durata diversa che varia in base alla sede corporea, al tipo di pelo (il vello ha una fase anagen più corta rispetto a quella del pelo terminale), al sesso ed è dell'ordine di alcuni mesi (2-6) per quanto riguarda quella catagen e telogen, pochi giorni per l'anagen. Ogni follicolo pilifero ha un ciclo di crescita sfasato rispetto ai peli circostanti. Ne consegue che l'abbassamento dei livelli circolanti di androgeni indotta dai CO, porterà ad una riduzione della crescita pilifera soltanto dopo che un ciclo si è completato e gli effetti si osserveranno solo dopo che molte unità pilifere avranno ricominciato il loro ciclo di crescita<sup>22</sup>.

Un'altro aspetto importante da sottolineare è che la terapia con CO è puramente sintomatica e pertanto una volta sospesa dobbiamo aspettarci la ricomparsa sia dell'acne che dell'irsutismo. Nello studio sopramenzionato di Falsetti sugli effetti della combinazione EE/CPA su acne e irsutismo in donne con PCOS che venivano sottoposte a terapia ininterrottamente per 60 mesi, nel follow up a 6 mesi dall'interruzione della terapia si osservava la ricomparsa delle lesioni acneiche e dell'irsutismo<sup>21</sup>.

#### PROBLEMI PARTICOLARI

**L**a PCOS è una malattia endocrino-metabolica, caratterizzata da: obesità di tipo androide, dislipidemia e da riduzione della sensibilità all'insulina con iperinsulinemia compensatoria. Data la presenza di questi fattori, le donne affette da PCOS risultano essere esposte ad un maggior rischio cardiovascolare, motivo per il quale l'uso dei CO in queste donne è stato messo in discussione. In realtà i dati relativi agli effetti metabolici dei CO in donne con PCOS appaiono discordanti.

In uno studio del 1998 su un preparato costituito da 50 µg EE e 100 mg di CPA, veniva messo in evidenza un significativo peggioramento della sensibilità all'insulina, misurata tramite clamp euglicemico-iperinsulinemico, in donne irsute con PCOS dopo 6 mesi di terapia<sup>23</sup>. Col CO contenente gli stessi ormoni ma a dosi differenti rispetto allo studio precedente, 35mcg EE/2 mg CPA, non è stato osservato alcun peggioramento.

gioramento dell'insulino sensibilità, saggiata mediante tecnica del clamp<sup>24</sup>.

Un peggioramento della tolleranza glucidica, messo in evidenza da un innalzamento dei livelli plasmatici di glucosio durante OGTT, è stato osservato in donne iperandrogeniche sottoposte a terapia con un CO contenete desogestrel.<sup>25</sup>

Lo studio pilota condotto da Guido sul CO contenente 30 mcg EE/3 mg DRSP somministrato per 12 mesi a donne affette da PCOS, ha dimostrato, mediante tecnica del clamp, che questo CO non determinava alcun deterioramento della risposta glicemica ed insulinemica dopo carico glucidico. Inoltre anche i rapporti tra colesterolo totale/HDL e tra HDL/LDL non si modificavano durante terapia<sup>26</sup>.

Un altro studio condotto sul DRSP, analizzava la formulazione 20 mcg EE/3 mg DRSP in donne irsute affette da PCOS che venivano randomizzate al trattamento col solo CO, con CO più metformina (1500 mg/die) e CO associato a CPA (12.5 mg per i primi 10 giorni del ciclo). Al termine dei 6 cicli di terapia, si osservava un miglioramento dell'insulino-sensibilità nel gruppo trattato col solo CO e in quello in cui era associata la metformina, mentre nel gruppo trattato con CO e CPA si osservava un peggioramento. Inoltre, nessuna variazione del profilo lipidico veniva osservata nel gruppo EE/DRSP, un aumento del HDL era presente nel gruppo EE/DRSP e metformina, mentre nel gruppo EE/DRSP e CPA si osservava un peggioramento del profilo lipidico. Lo studio concludeva che l'associazione EE/DRSP in donne PCOS irsute era as-

sociata a miglioramento dell'insulino-sensibilità in assenza di deterioramento del profilo lipidico. L'aggiunta di metformina, proposta da alcuni autori per contrastare gli effetti metabolici dei CO, non si dimostrava utile in quanto non portava alcun ulteriore miglioramento. Gli effetti positivi del DRSP venivano meno quando veniva aggiunto CPA<sup>27</sup>.

In conclusione, i CO si sono dimostrati molto utili nel trattamento degli inestetismi cutanei che possono manifestarsi in donne affette da PCOS. Sebbene tutti i CO, indipendentemente dalla formulazione, siano dotati di un effetto antiandrogenico, quelli contenenti progestinici con proprietà antiandrogeniche (CPA, DRSP, DNG, e CMA) hanno dimostrato sicuramente una maggiore efficacia nel ridurre le manifestazioni dell'iperandrogenismo. Questi ultimi infatti si sono dimostrati efficaci nel trattamento anche delle forme severe di acne e nell'irsutismo. Utilizzando questi preparati è possibile osservare un miglioramento significativo delle lesioni acneiche già dal sesto mese di terapia, mentre sono necessari diversi mesi prima che si osservi un miglioramento dell'irsutismo. La durata della terapia deve essere pertanto dell'ordine di anni e bisogna considerare la possibilità che alla sospensione si abbia la ricomparsa del quadro clinico e quindi delle manifestazioni dell'iperandrogenismo. Nella scelta del CO bisogna tenere in considerazione che la PCOS è una malattia endocrino- metabolica e pertanto, laddove è presente un danno metabolico, è preferibile optare per preparati che siano metabolicamente neutri.

---

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):4006-11.
2. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Blackwell Scientific Publications* 1992 ; 377-384.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus Workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19
4. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003 Nov-Dec;9(6):505-14.
5. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440-47
6. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18: 737-54.
7. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000, 143: 399- 404.
8. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):169-78.
9. Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(3):153-61
10. Mango D, Ricci S, Manna P, Miggianno GA, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 1996;53:163-70.
11. Pie'rard-Franchimont C, Gaspard U, Lacante P, Rhoa M, Slachmuylders P, Pierard GE. A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:275- 86.
12. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrissen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:615- 22.
13. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *JAmAcad Dermatol* 1997;37:746- 54.

14. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 100 mcg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.
15. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 100 mcg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.
16. Falsetti L, Ramazzotto F, Rosina B. Efficacy of combined ethinylestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(6):565-8.
17. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69:2- 15.
18. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2006;85(2):436-40
19. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology.* 2001;203(1):38-44.
20. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception.* 2009 Apr;79(4):282-9. Epub 2008 Dec 16.
21. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001 Jan;16(1):36-42
22. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. Androgen excess disorders in women. Lippincot-Raven, 1997
23. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998 Oct;13(10):2706-11.
24. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):148-56.
25. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):3074-7.
26. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2817-23.
27. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Gambacciani M, Genazzani AR. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009 Nov 18.



# La sindrome premestruale: clinica, fisiopatologia e indicazioni terapeutiche

Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Erica Rattighieri,  
Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Alessandro D. Genazzani  
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## IL QUADRO CLINICO DELLA PMS

**S**e già la letteratura antica con gli scritti di Plinio, Aristotele e Ippocrate faceva menzione di una serie di sintomi che affliggevano le donne in fase premestruale, non altrettanto consapevolezza è stata rivolta fin dall'inizio all'esistenza di una Sindrome Premestruale e soprattutto alla fisiopatologia e all'ampia varietà di rimedi proposti per questa entità nosologica.

Da quando si ebbe menzione della PMS ad opera di Frank nel 1931<sup>1</sup>, circa 150 sintomi sono stati inclusi nella lista dei possibili disturbi premestruali. Oggi con il termine di Sindrome Premestruale (PMS) si intende un complesso di alterazioni fisiche e psichiche che compaiono ciclicamente durante la settimana che precede la mestruazione, cioè in tarda fase luteale e che regrediscono uno o due giorni dopo l'inizio della mestruazione stessa. Si tratta quindi di un insieme complesso ed eterogeneo di alterazioni sia biologiche che psicologiche, ma è la loro precisa localizzazione temporale rispetto al ciclo mestruale che ne consente l'identificazione come sindrome. Infatti la ricorrenza dei sintomi nella stessa fase del ciclo mestruale per almeno tre cicli consecutivi, associato alla presenza in fase follicolare di un periodo di almeno 7 giorni libero da sintomi, sono elementi essenziali per porre la diagnosi di sindrome premestruale. Altro requisito diagnostico fondamentale è la severità dei sintomi e la loro capacità di interferire nella vita relazionale della paziente<sup>2-3</sup>.

Circa i due terzi delle donne lamenta sintomi più o meno invalidanti in prossimità del flusso mestruale, ma solo nel 5% delle donne in età riproduttiva si può configurare il quadro tipico della sindrome premestruale; la PMS può manifestarsi nella donna in un qualunque momento della vita riproduttiva, più comunemente negli anni più tardivi e in quelle pazienti che riferiscono una storia di lunghi periodi di cicli mestruali naturali, ossia senza l'uso di contraccettivi orali. Si è osservata una maggior incidenza nelle donne che appartengono alle classi sociali più elevate.

Il quadro clinico della sindrome comprende diversi sintomi che però non sempre si manifestano tutti contemporaneamente. Tra i sintomi soggettivi somatici, riscontriamo edema diffuso con gonfiore addominale e aumento di

peso, dolori gravativi pelvici, turbe gastrointestinali quali nausea, stipsi o diarrea, tensione mammaria e mastodinia, vampate di calore, cefalea e comparsa di acne e seborrea. All'interno della sintomatologia psichica sono compresi labilità emotiva, modificazioni dell'umore con irritabilità, aggressività, ansia, depressione e tendenza al pianto; difficoltà di concentrazione e scarsa motivazione, sonnolenza, calo della libido e alterazione del comportamento sessuale, aumentato appetito e/o bramosia di cibi dolci o salati.

La sindrome premestruale, per queste sue numerose sfaccettature cliniche, può avere ripercussioni negative a livello sociale, lavorativo e affettivo. In base alla disabilità che la PMS comporta si distinguono forme lievi, moderate e gravi. Nei quadri più gravi si possono infatti riscontrare casi di scarso rendimento lavorativo fino all'assenteismo, isolamento sociale e in casi rari le donne affette da questo disturbo possono rendersi responsabili di comportamenti psicotici. Queste manifestazioni vengono considerate al pari di una patologia psichiatrica e sono riconosciute e classificate nel DSM-IV come "Disordine disforico premestruale", in inglese detto Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

## LA FISIOLOGIA DELLA PMS

**N**onostante siano state avanzate numerose ipotesi sulla patogenesi della sindrome non si conoscono con certezza i fattori coinvolti nelle origine dei vari disturbi. Innanzitutto appare logico ipotizzare che le manifestazioni cicliche della PMS siano una diretta conseguenza delle fluttuazioni ormonali connesse al ciclo ovarico ma considerato che tali fluttuazioni si verificano in tutte le donne fertili, mentre la Sindrome Premestruale coinvolge solo una piccola percentuale del genere femminile, è ipotizzabile che nelle donne affette, l'influenza esercitata dalle variazioni ormonali sia esagerata<sup>2</sup> e/o che vi siano altri fattori endocrini alterati che correlano con i principali ormoni ovarici, ossia estrogeni e progesterone. Numerosi studi hanno tentato di identificare la relazione causa-effetto tra i livelli ormonali e la severità dei sintomi psicologici e fisici. Il presupposto di ritenere la PMS legata alle cicliche variazioni degli steroidi ovarici è supportata dal fatto che si osserva una regressione pressoché totale della sintomatologia dopo ovariectomia chirurgica o medica e dopo

trattamento con inibitori dell'ovulazione, così come scomparire nei brevi periodi anovulatori, durante più lunghi periodi di amenorrea, oppure durante la gravidanza.

Nel tempo sono state proposte numerose ipotesi patogenetiche (Tabella 1) per individuare quali specifici ormoni potessero essere coinvolti nell'insorgenza della sindrome premenstruale: la nota teoria del Deficit di Progesterone, in cui si ritiene che la causa della PMS risieda nella carenza di tale ormone durante la fase luteale, è stata contrastata da numerose evidenze, prima delle quali il fatto che la supplementazione di progesterone durante la fase sintomatica non determina sempre un miglioramento del quadro clinico. Sono invece state evidenziate differenze nelle donne che soffrono di PMS rispetto a donne sane del pattern secretivo del progesterone, facendo così supporre che la causa fosse un'alterata regolazione neuro-endocrina nel controllo e/o rilascio episodico del progesterone, cioè un alterato controllo ormonale del corpo luteo. Nelle donne con PMS infatti si è osservata un'aumentata frequenza dei picchi secretori del progesterone, con un'ampiezza media diminuita; tale fenomeno risulta del tutto correlato all'LH che presenta caratteristiche nel pattern secretivo del tutto simili<sup>2-4</sup>.

#### IPOTESI PATOGENETICHE

- 1 Alterata produzione ovarica di ormoni sessuali
- 2 Alterato metabolismo del Progesterone
- 3 Ridotta sintesi centrale e/o periferica di Allopregnanolone
- 4 Alterata secrezione surrenalica di Allopregnanolone
- 5 Ridotta disponibilità endogena di vitamina B6, Magnesio, Omega 3
- 6 Disfunzioni tiroidee
- 7 Alterata funzionalità della via serotoninergica

Tabella 1

Una teoria più recente mette in evidenza come le donne affette da PMS differiscono dalle donne sane nel metabolismo del progesterone<sup>5</sup>. Tale ipotesi riconosce tra le cause della PMS un'alterazione nella risposta del cervello alle variazioni fisiologiche del progesterone e dei suoi metaboliti, piuttosto che il ruolo patogenetico diretto della ridotta sintesi del progesterone. In particolare nella PMS, tra i diversi metaboliti del Progesterone, l'Allopregnanolone, steroide sintetizzato a partire dal progesterone ad opera della 3 $\alpha$ -5 $\alpha$ -reduttasi, è risultato essere prodotto in minore quantità. L'allopregnanolone è un neurosteroido, ossia uno steroide attivo sul SNC, prodotto principalmente dall'ovario, dalla corteccia surrenalica e centralmente dall'ipofisi, ma anche dal mesencefalo e dalle cellule gliali della corteccia cerebrale. È considerato il più potente ansiolitico endogeno, in quanto agonista del recettore A dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA), grazie al quale esplica attività modulante sul controllo del comportamento, dell'umore, sulle risposte dell'organismo allo stress e sulle funzioni cognitive<sup>6</sup>. Benché inizialmente non fossero state evidenziate modificazioni delle concentrazioni di allopregnanolone nelle pazienti affette da PMS rispetto ai controlli<sup>7</sup>, i dati più recenti dimostrano invece nella PMS minori concentrazioni di allopregnanolone durante la fase luteale, rispetto a donne sane<sup>8</sup>. Lo stesso studio evidenzia analoghe riduzioni dei livelli di progesterone e l'assenza di una correlazione positiva tra il progesterone e il suo metabolita, tipicamente

e fisiologicamente presente durante il ciclo ovarico nei soggetti sani. La ragione del deficit di allopregnanolone nella sindrome premenstruale sarebbe dovuta ad un'alterata sintesi di questo steroide dal corpo luteo, ma anche da altri organi periferici<sup>8</sup>. In particolare nella corteccia surrenalica si è evidenziata una minor risposta dell'allopregnanolone allo stimolo con ACTH durante la fase luteale del ciclo, forse legata ad un deficit intrinseco degli enzimi coinvolti nella conversione del progesterone ad allopregnanolone<sup>9</sup>. Questo studio evidenzia come nelle donne con PMS, ci sia anche un aumento della sintesi surrenalica di DHEA, deidroepiandrosterone, e un aumento dei livelli sierici di Testosterone libero. Dal momento che il DHEA agisce come antagonista del recettore A del GABA, mediando quindi effetti ansiogeni, e che gli androgeni sono molecole in grado di promuovere nell'animale aggressività e irritabilità, si è osservato come nelle donne con PMS vi sia un alterato rapporto progesterone/androgeni, a favore di quest'ultimi, probabilmente responsabile in parte della comparsa ciclica della ansietà, aggressività e di comportamenti alterati, tipici di queste pazienti<sup>9</sup>. A livello ovarico, nelle pazienti con PMS ci potrebbe essere il mancato o ridotto sviluppo delle cosiddette "large luteal cells" della granulosa, principali responsabili della produzione di progesterone e allopregnanolone ovarico<sup>10</sup>. Questo sarebbe dimostrato dalla ridotta risposta dei due ormoni al bolo di GnRH durante la fase luteale del ciclo nella paziente affetta da PMS<sup>8</sup>. Altri studi hanno suggerito che la comparsa della sindrome premenstruale sia dovuta anche ad alterati effetti "genomici" dell'allopregnanolone nel cervello. In effetti, le fluttuazioni dei livelli endogeni del progesterone e dei suoi metaboliti possono determinare alterazioni della sensibilità del recettore A del GABA ai propri ligandi, inducendo così una riduzione della sensibilità recettoriale del recettore GABA-A all'allopregnanolone nel SNC<sup>11</sup>.

L'attenzione rivolta a comprendere il ruolo dell'allopregnanolone nel SNC e di come le alterazioni della sintesi e del suo funzionamento sono responsabili in buona misura della patogenesi dei disturbi del comportamento e dei sintomi psicologici della PMS, deriva dal fatto che queste stesse modificazioni comportamentali e i disturbi disforici si rilevano in altri quadri disendocrini del ciclo mestruale, quali la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS). Diversi studi riportano un'elevata prevalenza nelle donne affette da PCOS, rispetto a casi controllo, di depressione e sintomi depressivi, di ansia e di disturbi del comportamento alimentare, oltre ad una forte preoccupazione per la qualità della loro vita, per l'invecchiamento del proprio corpo e insoddisfazione sessuale<sup>12-13</sup>. Un nostro studio evidenzia che nelle donne iperinsulinemiche e in sovrappeso con PCOS la secrezione di allopregnanolone risulta alterata, in particolare si evidenzia una minore produzione surrenalica dell'ormone, come dimostrato nei test di soppressione e di stimolo della funzione surrenalica<sup>14</sup>. Per altro nelle donne con PCOS, i livelli plasmatici di allopregnanolone e l'alterata dinamica dell'ormone in risposta sia alla soppressione con Desametasone che allo stimolo con ACTH, correlano con i disturbi psico-sociali recentemente riscontrati in queste pazienti<sup>15</sup>.

Anche se l'origine dell'alterazione secretiva di questo ormone nelle due sindromi risulta differente, l'insulino-resistenza per la PCOS e il difetto intrinseco "genomico" e "non-genomico" nella sindrome premenstruale, le modificazioni dei livelli di allopregnanolone comportano in entrambe l'insorgenza di disturbi comportamentali, caratteriali e alterazioni nei meccanismi di adattamento allo stress.

Oltre alle teorie ormonali, alla base della fisiopatologia della sindrome premenstruale sono state proposte numerose altre ipotesi, tra cui quella di un alterato ricambio idrosalino, provocato dall'eccesso o dal difetto di svariate sostanze di cui è più o meno nota l'azione sulla regolazione del bilancio idro-elettrolitico nell'organismo: ormoni ovarici, aldosterone, vasopressina.

La teoria di una disfunzione tiroidea si basa sull'osservazione che alcune donne con PMS presentano segni clinici di ipotiroidismo e la sintomatologia beneficia della correzione del distiroidismo. In effetti i distiroidismi alterano in parte sia i livelli di SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) sia la clearance metabolica degli steroidi sessuali, in particolare degli androgeni, inducendo un aumento della quota libera degli androgeni stessi e dei loro effetti sul SNC.

Vi sono inoltre ipotesi che riguardano il ruolo deficitario della vitamina B6 e del magnesio (Mg) e quella dell'ipoglicemia, basata quest'ultima sull'analogue del quadro clinico della PMS con quello dalla condizione ipoglicemica. Si è osservato che nelle donne affette da PMS il magnesio intracellulare è in quantità ridotte rispetto ai livelli nelle donne sane; il suo ruolo patogenetico potrebbe essere spiegato dalla sua interazione con l'attività dei neurotrasmettitori, in particolare con la serotonina, oltre a partecipare alla funzionalità delle cellule neuromuscolari e nella stabilità delle membrane cellulari. Il possibile ruolo eziologico della vitamina B6 nella PMS deriva dal fatto che è un cofattore nella sintesi dei neurotrasmettitori, ma i risultati di studi che hanno valutato i suoi effetti benefici sulla sintomatologia psichica della PMS sono risultati contrastanti<sup>16</sup>.

Più comprovate da studi scientifici sono le teorie neuroendocrine che attribuiscono importanza alle modificazioni cicliche dell'attività dei peptidi oppioidi endogeni durante il ciclo mestruale. È stato infatti evidenziato un transitorio deficit a carico del sistema oppioide centrale, durante la fase sintomatica<sup>17</sup>, da cui deriverebbe una minor inibizione sul rilascio di GnRH dall'ipotalamo e di conseguenza un'aumentata secrezione di LH e di steroidi ovarici, in specie androgeni. Alla base della PMS risulterebbe perciò un alterato controllo neuro-endocrino centrale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Dal momento che le modificazioni dell'umore caratteristiche della PMS, quali ansia, irritabilità e labilità emotiva, sono assai simili a quelle della depressione, si è anche ipotizzato che alla base della sindrome vi fosse un deficit dell'attività della Serotonina. Questo neurotrasmettitore è infatti coinvolto nella regolazione dell'appetito, della termoregolazione, nell'attività sessuale e soprattutto è fondamentale proprio per il controllo del tono dell'umore.

Il tono della serotonina e le alterazioni del suo re-uptake sono coinvolte nella patogenesi della depressione quindi possono essere il possibile legame patogenetico tra l'insorgenza della sindrome premenstruale e le alterazioni dei mediatori sinaptici del sistema nervoso centrale. L'ipotesi di questa correlazione è estremamente importante anche da un punto di vista terapeutico, dato che si è proposto l'utilizzo clinico di farmaci neuroattivi nella PMS.

## STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA PMS

La sindrome premenstruale, soprattutto nei gradi più severi, può dunque rappresentare per la paziente un problema notevole per le possibili ripercussioni affettive, lavorative e sociali dei suoi sintomi; da qui, l'importanza di intraprendere una strategia terapeutica efficace, duratura e ben tollerata (Tabella 2).

### Possibili soluzioni terapeutiche

|                     |   |                                                 |
|---------------------|---|-------------------------------------------------|
| Sintomi LIEVI       | { | Psicoterapia                                    |
|                     |   | Apporto dietologico (vit. B6, Magnesio, Omega3) |
|                     |   | Attività fisica                                 |
| Sintomi MEDI/SEVERI | { | Psicoterapia                                    |
|                     |   | Apporto dietologico (vit. B6, Magnesio, Omega3) |
|                     |   | Contraccettivi                                  |
|                     |   | Danazolo                                        |
|                     |   | GnRH Analoghi                                   |
|                     |   | SSRI (Fluoxetina, Paroxetina)                   |
|                     |   | BDZ (Alprazolone)                               |
|                     |   | Ovariectomia chirurgica                         |

Tabella 2

Per impostare un corretto approccio terapeutico occorre valutare sempre l'entità del quadro clinico; in tal senso sono di utile impiego clinico alcuni metodi di valutazione quali scale analogiche visive e questionari che permettono di avere una visione clinica più obiettiva<sup>2</sup>.

Se la sintomatologia è lieve, senza impatti sulla vita della donna, il primo approccio dovrebbe essere di tipo conservativo, basato su misure miranti a modificare lo stile di vita, intervenendo con il training psicologico e con lo stimolo dell'attività fisica, oppure sull'utilizzazione di terapie sintomatiche. Nei casi di media gravità, è utile diminuire l'apporto dietetico di sale e caffeina e aumentare l'apporto di magnesio e vitamina B6, mediante appositi integratori. Di valido aiuto è anche una terapia integrativa con Omega 3; la loro efficacia si fonderebbe sostanzialmente sul fatto che sono costituenti essenziali delle membrane cellulari, in specie di quelle eccitabili come quelle dei neuroni e delle cellule della glia, e la loro integrazione porterebbe al recupero della stabilità delle strutture di membrana che subisce gli effetti dei cambi di potenziale elettrico (per il passaggio degli ioni Ca, Mg, Na) e su cui sono inseriti i recettori per i neurotrasmettitori.

Qualora questi provvedimenti si dimostrino inefficaci e i sintomi si aggravano, sarà opportuno ricorrere alla terapia medica diretta alla soppressione dell'attività ovarica, che dovrebbe durare almeno un anno per garantire un miglioramento dei sintomi di lunga durata. La soppressione della

funzione ovarica si può ottenere con danazolo o GnRH-analoghi. Il danazolo inibisce l'ovulazione e di conseguenza le fluttuazioni ormonali ad essa connesse ma è gravato da numerosi effetti collaterali, legati alla sua attività androgenica, che ne limitano fortemente l'uso. I GnRH-analoghi, nel preparato mensile o trimestrale, bloccano l'ovulazione mediante la down-regulation dei recettori ipofisari del GnRH con conseguente diminuzione dei livelli circolanti di gonadotropine ipofisarie. Sono farmaci estremamente efficaci, ma sono gravati da importanti effetti collaterali, legati all'instaurarsi di un quadro simil-menopausale, con ipoestrogenismo iatrogeno e la comparsa di sintomi vasomotori, di alterazioni del metabolismo osseo e lipidico. Per ovviare a tale problema, la soluzione è rappresentata dal contemporaneo uso di una terapia sostitutiva a basse dosi di estrogeni, con o senza progesterone. Un recente studio prospettico di coorte ha valutato l'efficacia clinica dei contraccettivi orali (CO) estrogeno-progestinici, nelle pazienti con PMS<sup>18</sup>. Alcuni studi sostengono l'inefficacia dello schema terapeutico con 21 giorni di terapia contraccettiva seguita dai 7 giorni di intervallo libero da terapia, per l'esacerbazione dei sintomi premenstruali che si verifica a partire dalla terza settimana di pillola fino a raggiungere l'acme nei 7 giorni di intervallo. Un miglioramento dei sintomi è stato invece ottenuto con schemi terapeutici in continuo, ossia l'utilizzo di un contraccettivo orale ormonale per lunghi periodi, dai quattro ai sei mesi, senza intervalli. Lo stesso studio mette in evidenza i buoni risultati ottenuti dal CO contenente drospirenone come progestinico, probabilmente grazie alla sua azione mineralcorticoide. Il drospirenone somministrato sia in maniera ciclica nello schema 21/7 che in continua ha dimostrato un maggior controllo dei sintomi rispetto a CO contenenti diversi altri progestinici. Risultati analoghi e promettenti nella sindrome premenstruale sono emersi anche nell'utilizzo del drospirenone per 24 giorni, con un intervallo libero da terapia ridotto a soli 4 giorni<sup>19</sup>.

In ultimo, e in certi casi non meno importante, può essere il ricorso agli antidepressivi, in particolare gli SSRI (Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor), di cui i più diffusi sono la Fluoxetina e la Paroxetina. Per avere un buon controllo della sintomatologia pare sia sufficiente una dose di 20 mg/die, impiegata nei 15 giorni che precedono la fase mestruale; questo dosaggio si è dimostrato efficace nel controllo della sintomatologia sia psicologica che fisica ed è ben tollerato dalla paziente, grazie ai ridotti effetti collaterali rispetto alla dose standard impiegata nella depressione (60 mg/die). Sul meccanismo d'azione con cui agisce la Fluoxetina, alcuni studi ritengono sia il medesimo di quello esplicato per la depressione, cioè un'azione sulle sinapsi cerebrali, altri sostengono invece che l'azione non si verifica a livello sinaptico e ciò motiverebbe il fatto che, per ottenere l'effetto nella PMS, la fluoxetina necessita di un breve periodo, al contrario di ciò che avviene nella depressione dove occorrono dalle 3 alle 6 settimane di trattamento<sup>20</sup>. Tra i farmaci psicoattivi, anche l'Alprazolone, una benzodiazepina utilizzata alla dose di 0,25 mg/die in fase luteinica, stimolando il recettore A del GABA, ha dimostrato una valenza terapeutica in questa sindrome<sup>21</sup>.

Infine, solo in casi estremi, alcuni ricercatori sono arrivati a proporre l'ablazione chirurgica delle ovaie per via laparoscopica in donne non più desiderose di prole: la castrazione chirurgica non è però che un rimedio relativo in quanto induce un quadro di menopausa chirurgica con tutti i suoi sintomi e problemi, per la cui soluzione è efficace solo un'adeguata terapia sostitutiva ormonale che potrebbe, in parte, reindurre sintomi simil-PMS.

In conclusione la PMS si dimostra una sindrome assai complessa che vede estremamente combinate sia le teorie neurologiche, che neuroendocrine che metaboliche. È quindi importante che il clinico sappia orientarsi nella scelta terapeutica su quella che possa essere la componente più prevalente in modo da ridurre al minimo il disturbo premenstruale.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Lurie S., Borenstein R. The premenstrual Syndrome. *Obstetric & Gynecological Survey* 1990, 45: 220-8.
2. Genazzani A.D., Tortolani F. Alterazioni del ciclo mestruale e del controllo neuroendocrino della funzione riproduttiva in *Endocrinologia Ginecologica*, 2004, Editeam editore, 8:163-168.
3. ACOG Premenstrual syndrome, ACOG Committee Opinion, n°155, Aprile 1995
4. Genazzani A.D., Guardabasso V., Petraglia F., Genazzani A.R. Specific concordance index defines the physiological lag between LH and progesterone in women during the midluteal phase of the menstrual cycle. *Gynecological Endocrinology* 1991; 5:175.
5. Rapkin A.J., Morgan M., Goldman N. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstetric Gynecology* 1997;90:709-14
6. Majewska M.D. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA-A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992;38:379-95
7. Wang M., Seippel L., Purdy R.H., Backstrom T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone sulfate, 5a-pregnan-3, 20-dione and 3a-hydroxy-5a-pregnan-20-one. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81 1076-1082.
8. Monteleone P., Luisi S., Tonetti A., Bernardi F., Genazzani A.D., Luisi M., Petraglia F., Genazzani A.R. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2000, 142 : 269-273.
9. Lombardi I., Luisi S., Quirici B. Monteleone P., Bernardi F., Liut M., Casarosa E., Palumbo M., Petraglia F., Genazzani A.R. Adrenal response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2004; 18: 79-87



10. Hinney B., Henze C., Kuhn W., Wuttke W. The corpus luteum deficiency: a multifactorial disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:365-70.
11. Smith SS., Gong QJ., Hsu FC. GABA A receptor alpha4subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature (London)* 1998, 392:926-30.
12. Kerchner A., Lester W., Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2009, 91:207-212.
13. Hahn S., Janssen OE, Tan S., Pleger K., Mann K., Schedlowski M. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 853-60.
14. Genazzani AD, Chierchia E., Rattighieri R., Santagni S., Casarosa E., Luisi M., Genazzani A.R. Metformin administration restores allopregnanolone response to ACTH stimulation in overweight hyperinsulinemic PCOS patients. In corso di pubblicazione.
15. Bernardi F, Pluchino N., Begliuomini S., Lenzi E., Palumbo M., Genazzani A.R. Disadaptive disorders in women: allopregnanolone, a sensitive steroid. *Gynecological Endocrinology*. 2004;19: 344-53.
16. Bendich A. The potential for Dietary Supplements to reduce Premenstrual Syndrome symptoms. *J. of the American College of Nutrition* 2000, vol 19;1:3-12
17. Facchinetti F., Martignani E., Sola D., Petraglia F., Nappi C., Genazzani A.R. Transient failure of central opioids tonus and premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 1988; 33:633.
18. Coffee A.L., Kuehl T.J., Willis S., Sulak P.J. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195: 1311-9.
19. Yonkers KA, Brown C., Pearlstein TB, Foegh M., Sampson-Landers C., Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492-501.
20. Steiner M., Steinberg S., Stewart D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995; 332:1529.
21. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double-blind trial of oral ralprogesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *The journal of American Medical Association* 1995 Jul 5;274(1):51-7

# Distrofie peri e postmenopausali

Stefania Inglese, Secondo Guaschino

DIPARTIMENTO DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA IRCCS BURLO GAROFOLO  
UNIVERSITÀ DI TRIESTE

## INTRODUZIONE

L'approccio clinico ai disturbi dei genitali esterni della peri- e postmenopausa non può prescindere dal presupposto che il quadro di atrofia classicamente imputabile all'ipoestrogenismo rappresenta solo uno degli aspetti, sebbene il più frequente, delle alterazioni muco-cutanee che possono manifestarsi in tale epoca. Il termine distrofia, infatti, lungi dall'avere uno specifico corrispettivo istopatologico, indica genericamente una qualsiasi lesione organica dei tessuti conseguente ad un disturbo del trofismo; l'atrofia, rappresentando una insufficienza della nutrizione dei tessuti, costituisce solo uno degli aspetti della distrofia. È indubbio che la carenza estrogenica si associ ad alterazioni del trofismo cervico-vaginale e ad un conseguente danno maturativo dell'epitelio pluristratificato; ciò non toglie che in postmenopausa possano manifestarsi più frequentemente rispetto ad altre età anche altre alterazioni distrofiche che hanno una eziopatogenesi differente rispetto a quella ormonale. La distinzione tra un capitolo più propriamente atrofico e l'altro più genericamente distrofico è importante non solo sul piano della correttezza concettuale ma soprattutto su quello clinico-terapeutico: il trattamento estrogenico, altamente efficace sulle lesioni atrofiche, risulta inappropriato per le alterazioni distrofiche, alcune delle quali necessitano inoltre di una attenta sorveglianza clinica per il potenziale degenerativo implicito nella loro storia naturale.

## ASPETTI DERMATOLOGICI DELLA VULVA E DELLA VAGINA POSTMENOPAUSALI

La cute vulvare ha origine ectodermica dal seno uro-genitale. Sia l'epidermide sia il derma sono dotati di recettori estrogenici, variabili per distribuzione: nell'epidermide si localizzano a livello dello strato basale, seppur in bassa concentrazione, nel derma si trovano in gran numero a livello dei fibroblasti<sup>1</sup>. La carenza di estrogeni caratteristica del periodo postmenopausale si ripercuote prevalentemente a livello del derma, con diminuzione del collagene ed appiattimento della giunzione dermo-epidermica. L'epitelio pavimentoso pluristratificato cervico-vaginale, invece, è di derivazione mulleriana e risulta essere altamente estrogeno-sensibile. Questa mucosa si modifica nel corso delle varie epoche della vita e durante la vita fertile subisce l'azione ormonale ciclica dell'attività ovarica. L'estrogeno è responsa-

bile dell'aumento di spessore, mentre il progesterone blocca la proliferazione allo strato intermedio della mucosa<sup>1</sup>. Lo stimolo estrogenico è responsabile anche della formazione delle caratteristiche pliche della mucosa vaginale, importanti nel fornire elasticità e distensibilità alla vagina. La carenza estrogenica determina modificazioni anatomiche quali restringimento, appiattimento delle pliche e scomparsa dei forni, e di specifiche alterazioni istologiche: riduzione dello spessore della mucosa, ipotrofia della muscolatura striata, involuzione fibroadiposa e degenerazione della muscolatura liscia; rigonfiamento delle fibre collagene che si fondono e vanno incontro a ialinizzazione, mentre le fibre elastiche si frammentano<sup>2</sup>. L'epitelio subisce un sovvertimento strutturale, con aumento percentuale delle cellule basali e para basali a scapito di quelle superficiali ricche di glicogeno: a questo conseguono un aumento del pH ed una radicale alterazione del microambiente vaginale<sup>3,4</sup>.

## PROBLEMI DERMATOLOGICI VULVARI POSTMENOPAUSALI

| Comuni                    | Occasionali            | Rari                      |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| Atrofia Lichen sclerosus  | Carcinoma squamoso     | Trichomoniasi Vaginosi    |
| Vulvite diabetica Tinea   | Morbo di Paget Linfoma | batterica Vulvite autoim- |
| cruris Vulvite irritativa | a celluleT             | mune (lichen planus,      |
|                           |                        | morbo di Zoon, Behcet,    |
|                           |                        | Crohn ) Malattia di       |
|                           |                        | Hailey-Hailey             |

La riduzione della funzione di barriera è uno degli aspetti più importanti della cute dopo la menopausa, che la rende più suscettibile al danno chimico e meccanico. La stretta vicinanza al retto, inoltre, aumenta la possibilità di colonizzazione ed invasione microbica<sup>5</sup>. Con la compromissione della funzione di barriera, l'immunità cellulo mediata acquista un ruolo più importante nella prevenzione delle infezioni sintomatiche: la cute vulvare contiene una più elevata concentrazione di cellule presentanti l'antigene (cellule di Langherans) rispetto alle altre sedi del corpo; inoltre produce attivamente diverse molecole antimicrobiche, quali le beta defensine e le catelicidine, che intervengono direttamente nella risposta immuno cellulo-mediata; in associazione al basso pH, tali peptidi svolgono un ruolo chiave nel prevenire la colonizzazione da microbi patogeni<sup>5</sup>.

Sfortunatamente anche l'immunità cellulo mediata va incontro a decadimento funzionale con l'invecchiamento: le

cellule di Langherans si riducono di circa il 50%<sup>6</sup>, il pH aumenta, la produzione di peptidi antimicrobici si riduce, facilitando le infezioni batteriche e micotiche.

Come conseguenza di una ridotta risposta immunitaria, la vulva postmenopausale presenta, paradossalmente, una minore tendenza a reazioni allergiche: la maggior parte delle vulviti di questo tipo infatti, si manifestano in epoca premenopausali<sup>5</sup>. È opportuno sottolineare, invece, che la compromessa immunità cellulo-mediata aumenta il rischio oncogeno: le cellule di Langherans, infatti, svolgono un ruolo importante nella sorveglianza tumorale, venendo attivate da proteine abnormi di superficie delle cellule maligne; circa il 50% dei carcinomi vulvari sono imputabili all'HPV, mentre l'altra metà può essere associata alla ridotta funzione delle cellule di Langherans di per sé<sup>7</sup>.

## ATROFIA

### 1. ATROFIA CERVICO-VAGINALE

**S**tudi di coorte riportano una prevalenza dell'atrofia vaginale in post menopausa dal 27 al 55%<sup>8,9</sup> e si stima che circa nel 10-25% delle donne che ricevono terapia ormonale sistemica tale sintomo persista. L'incidenza di sintomi del tratto urinario è dell'ordine del 4-15%<sup>10</sup>. È opinione comune, tuttavia, che tali dati sottostimino la reale incidenza dell'atrofia urogenitale: l'utilizzo di questionari, infatti, consente di ottenere tassi più elevati rispetto all'esperienza clinica, probabilmente perché molte donne ammettono tale problema solo in forma anonima, ricorrendo a cure mediche solo nel 20-25% dei casi<sup>11</sup>. L'insorgenza di sintomi è spesso insidiosa e più tardiva rispetto ai classici sintomi climaterici poiché livelli relativamente più bassi di estrogeni sono sufficienti a garantire il trofismo del tessuto urogenitale.

A differenza dei sintomi vasomotori, tuttavia, la vaginite atrofica non migliora nel tempo e difficilmente si risolve se non viene trattata, causando un significativo impatto sulla qualità della vita. Tipicamente, la sintomatologia da atrofia cervico-vaginale è rappresentata da sensazione di secchezza ed irrigidimento, irritazione e bruciore durante il coito, disparesia, prurito, spotting ed infiammazione post-coitale da vaginiti ricorrenti. La superficie vaginale diviene friabile, con petecchie, ulcerazioni, lacerazioni e sanguinamenti dopo traumi minimi. Spesso si associano anche sintomi urinari, pollachiuria, disuria, tenesmo con urinocoltura negativa.

L'ispezione macroscopica attraverso lo speculum evidenzia una mucosa vaginale pallida, sottile, asciutta, con scomparsa delle pliche, appiattimento dei forni e nei casi più avanzati piccole petecchie emorragiche subepiteliali, fessurazioni, teleangectasie, ulcerazioni. L'ispezione colposcopica dimostra la ridotta maturazione dell'epitelio attraverso la mancata captazione della soluzione di lugol. Il reperto citologico è caratterizzato dalla dominanza di cellule parabasi. Il vaginal maturation index viene calcolato rapportando il numero totale di cellule epiteliali parabasi, intermedie e superficiali per 100 cellule sullo striscio vaginale: l'aumento di cellule parabasi e intermedie è espressione di ipoestrogenemia. Tale indice, tuttavia, utile come parametro oggettivo negli studi clinici, non viene utilizzato di routine nella pratica clinica.

### TERAPIA DELL'ATROFIA CERVICO-VAGINALE

#### a) Modificazione dello stile di vita<sup>12</sup>

Poiché la carenza di estrogeni rappresenta la causa primaria dell'atrofia vaginale, è importante evitare fattori dello stile di vita che accelerano tale declino, primo fra tutti il fumo. Occorre scoraggiare anche l'impiego di prodotti con profumi o di altri materiali che potrebbero provocare una dermatite da contatto della vulva. È riportato un legame positivo tra attività sessuale e mantenimento dell'elasticità vaginale in associazione alla risposta lubrificante alla stimolazione sessuale e all'aumento del flusso ematico agli organi pelvici<sup>13</sup>. Donne con attività sessuale lamentano una sintomatologia più lieve e, all'esame vaginale, presentano una minore evidenza di atrofia rispetto a donne sessualmente non attive. Un recente trial clinico ha mostrato che il succo di mirtillo concentrato riduce il rischio di infezioni del tratto urinario, sebbene una review della Cochrane non abbia riportato risultati conclusivi su tale argomento<sup>14,15</sup>.

#### b) Terapia ormonale topica

La terapia estrogenica è efficace nel ristabilire l'equilibrio strutturale e funzionale dell'epitelio vaginale consentendo la risoluzione dei sintomi da atrofia: le cellule superficiali aumentano provocando ispessimento, stratificazione e cheratinizzazione dell'epitelio che diventa così meno fragile. Gli effetti biologici si manifestano anche a livello dell'uretra e del trigono vescicale. Sebbene sia la somministrazione orale di estrogeni sia quella vaginale si siano rivelate efficaci per la risoluzione della secchezza vaginale, una meta-analisi di 10 trials clinici riporta un maggiore effetto della terapia topica sulla remissione della sintomatologia e sull'atrofia<sup>16</sup>. La terapia locale, inoltre, ha il vantaggio di presentare una minore incidenza di effetti collaterali dose-correlati: bypassando sistema entero epatico, infatti, permette di raggiungere livelli estrogenici terapeutici a livello del tratto urogenitale pur con dosi minori. La somministrazione vaginale rappresenta la via di scelta nelle donne che presentano disturbi urinari concomitanti, in quelle candidate ad interventi del basso tratto genitale ed in donne in trattamento ormonale sostitutivo sistemico con persistenti sintomi di atrofia urogenitale<sup>1</sup>. Numerosi studi in letteratura prendono in considerazione l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di preparazioni estrogeniche per il trattamento dell'atrofia vaginale. Per la valutazione dell'efficacia vengono generalmente impiegati parametri oggettivi (il pH vaginale o gli indici di maturazione alla citologia) ed altri più soggettivi relativi al miglioramento della sintomatologia della paziente o alla valutazione del medico. La sicurezza viene rapportata all'incidenza di iperplasia endometriale, di proliferazione ed ispessimento endometriale, di sanguinamento dopo somministrazione di progesterone, di sospensione dovuta ad effetti avversi e, sul piano biochimico, alle variazioni dei livelli ematici di estradiolo e gonadotropine.

La crema di estrogeni coniugati (CEE-crema vaginale) rappresenta uno dei prodotti maggiormente studiati; somministrata via topica, presenta un assorbimento rapido sebbene i livelli ematici raggiungano circa la metà/un quarto di quelli conseguenti alla somministrazione orale della stessa dose<sup>1</sup>. Ciascun grammo di crema contiene 0.625 mg di estrogeni coniugati. Lo schema terapeutico prevede un impiego ciclico (3 settimane sì, una no) o la somministrazione quotidiana per 2 settimane e quindi a giorni

alterni per 6 mesi alla dose minore possibile (0.5-2 mg/die)<sup>2</sup>. Un evidente assorbimento (dimostrato dalla riduzione di FSH) può verificarsi in donne soprattutto all'inizio del trattamento quando l'epitelio è sottile<sup>17</sup>; inoltre effetti avversi quali proliferazione endometriale, sanguinamenti uterini, dolore e tensione mammari risultano più frequenti con la crema di CEE rispetto ad altre terapie ormonali topiche<sup>18</sup>. Tuttavia i sintomi riportati sono relativamente lievi e tali effetti potrebbero essere conseguenti alle dosi più elevate di CEE utilizzate in questi studi: l'impiego di dosi più basse (0.5 gr, corrispondenti a 0.3 mg di CEE 2 o 3 volte alla settimana), si è dimostrato efficace sulla remissione dei sintomi senza tuttavia comportare un effetto significativo sullo spessore endometriale<sup>19</sup>. Allo stato attuale non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare un controllo ecografico annuale dell'endometrio o l'uso di un progestinico in donne asintomatiche (senza sanguinamenti) che utilizzano dosi appropriate di crema vaginale con CEE<sup>12</sup>.

L'estradiolo è disponibile in compresse vaginali (25 µg). La posologia iniziale è di una compressa/die per 2 settimane seguita da una dose di mantenimento di una compressa 2 volte alla settimana<sup>2</sup>. Dopo 12 settimane di terapia l'89% delle donne ha riportato la risoluzione dell'atrofia e un miglioramento dei sintomi<sup>12</sup>. Uno studio randomizzato doppio cieco ha valutato l'efficacia di capsule di estradiolo di 10 o 25 µg rispetto al placebo. Entrambe le dosi di estradiolo sono risultate più efficaci rispetto al placebo sulla risoluzione dei sintomi da atrofia urogenitale, sul pH e sugli indici di maturazione dell'epitelio vaginale e uretrale<sup>20</sup>. L'elevata affinità recettoriale cervico-vaginale rende verosimilmente l'azione topica dell'estradiolo dose-indipendente<sup>1</sup>.

L'estriolo è il metabolita terminale della conversione dell'estradiolo, attivo sui recettori estrogenici, seppur con una ridotta affinità (tempo di ritenzione nucleare del complesso ormone-recettore 6 volte più breve rispetto a quello dell'E2)<sup>1</sup>. È disponibile in crema o ovuli: la posologia iniziale è di una applicazione/die per 2 settimane seguita da una dose di mantenimento di una applicazione 2 volte alla settimana<sup>2</sup>. Nel distretto cervico-vaginale la risposta compare dopo i primi 5 giorni di trattamento, con un miglioramento della sintomatologia soggettiva di circa il 50-55%<sup>1</sup>. Le concentrazioni sieriche di E3 che si raggiungono dopo applicazione vaginale sono identiche a quelle che si otterrebbero con somministrazione orale di dosi molto più elevate. Ciò verosimilmente è dovuto al fatto che l'E3 assunto per via orale viene rapidamente inattivato dalla glicuronazione epatica, a differenza di quello somministrato per via vaginale. L'E3 non esplica un'attività proliferativa sull'endometrio e non modifica i livelli di estradiolo e di estrone<sup>21</sup>.

Il promestriene, diete dell'estradiolo, si è dimostrato molto efficace sulla sintomatologia vaginale. È disponibile in capsule o crema da applicare a cicli di 20 giorni al mese. L'effetto positivo si manifesta anche sui disturbi urinari associati all'atrofia postmenopausale: le cistalgie recidivanti vanno incontro a remissione in circa i due terzi dei casi dopo 3 mesi di terapia, verosimilmente come conseguenza del ripristino dell'elasticità del tessuto periuretrale<sup>22</sup>. Da un punto di vista biochimico, il promestriene presenta due aspetti peculiari e di estremo interesse: il primo concerne il fatto che tale molecola

agisce in modo diretto, quindi senza essere convertito in metaboliti attivi; in secondo luogo, a differenza degli altri prodotti ormonali topici, non attraversa la barriera vaginale e non entra nel circolo vascolare<sup>23</sup>. Tale caratteristica è suggerita dalla stabilità dei livelli di estradiolo e di gonadotropine nonostante la somministrazione di dosi anche nove volte superiori rispetto a quelle terapeutiche<sup>24</sup>; inoltre viene supportata dall'evidenza del mancato assorbimento di promestriene marcato con trizio dopo applicazione sulla cute di volontari<sup>25</sup>: questo esperimento ha consentito di speculare che i due epiteli malpighiani, quello cutaneo e quello vaginale, sarebbero impermeabili al promestriene<sup>23</sup>. Tali aspetti rendono questo farmaco particolarmente adatto ai casi in cui si rendono necessarie terapie protratte o in cui il rischio di effetti sistemici rappresenti una controindicazione alla terapia estrogenica topica. È descritto anche l'impiego di promestriene in donne con disturbi sessuali in seguito a cancro ginecologico<sup>23</sup>.

L'anello vaginale a rilascio di estradiolo (2 mg di 17βestradiolo: rilascia circa 7.5 µg in 24 ore per 90 giorni oppure 12.4 mg di estradiolo acetato: rilascia 0.05 mg/die di estradiolo in 3 mesi) non è ancora disponibile in commercio in Italia. Il principale vantaggio di questo prodotto è rappresentato dalla minima frequenza di applicazione a causa del rilascio prolungato di ormone nel corso di 3 mesi: tuttavia, è importante sottolineare che alcune donne con ridotta capacità vaginale possono presentare difficoltà di inserimento o rimozione e in caso di prollasso genitale la dislocazione può verificarsi ripetutamente<sup>12</sup>. È stata evidenziata una maggiore dimissione iniziale, seguita da una stabilizzazione del rilascio ormonale: la massima concentrazione di estradiolo plasmatico viene raggiunto nelle prime 3 ore dall'inserimento<sup>26</sup>. Diversi studi dimostrano, comunque, livelli sierici di estradiolo nel complesso invariati e l'assenza di proliferazione endometriale dopo 1 anno di terapia<sup>27,28</sup>.

La terapia estrogenica sostitutiva, infine, svolge un ruolo importante nella prevenzione delle infezioni del tratto genitale in donne in postmenopausa, riducendo l'incidenza di infezioni ricorrenti del tratto urinario a 0.5 episodi per paziente-anno in donne trattate con estrogeni intravaginali rispetto a 5.9 episodi per paziente-anno nelle donne trattate con placebo<sup>29</sup>.

#### Estrogeni vaginali a confronto

Una review Cochrane<sup>18</sup> si propone di confrontare l'efficacia delle preparazioni estrogeniche intravaginali disponibili (in particolare l'anello a rilascio di estradiolo versus creme, pessari, capsule o placebo; e creme, capsule e pessari versus placebo) per la remissione dei sintomi vaginali postmenopausali e per valutare la relativa sicurezza e accettabilità. I dati sono relativi a 19 trials, per un totale di 4162 partecipanti: tuttavia l'eterogeneità degli outcomes impiegati, la scarsa numerosità dei campioni, le ampie differenze metodologiche tra i diversi studi impongono di interpretare con cautela i risultati ottenuti. Le compresse vaginali di estradiolo si sono rivelate significativamente più efficaci rispetto alla crema di CEE sulla secchezza vaginale (OR 7.00, 95% CI 1.64-29.85) e rispetto all'anello nel ridurre i sintomi di dispareunia (OR 0.53, 95% CI 0.36-0.78), secchezza (OR 0.40, 95% CI 0.24-0.64), bruciore e prurito. La crema di CEE è risultata significativamente efficace sulla secchezza vaginale, sulla lubrificazione ed elasticità quando paragonata



ai gel lubrificanti. Non sono apparse differenze significative tra anello e crema ad eccezione di un maggior effetto dell'anello sul il prurito (OR 2.71, 95% CI 1.66-4.43). Il confronto tra i diversi gruppi (anello vs crema, anello vs capsule, capsule vs crema e vs placebo, crema vs gel lubrificanti) non ha rivelato differenze significative per i seguenti outcomes: disuria, nicturia, urgenza, incontinenza da urgenza, perdita di libido e vaginiti.

#### Assorbimento sistemico degli estrogeni vaginali

A fronte di un chiaro beneficio clinico sulla sintomatologia vaginale, la prescrizione della terapia ormonale topica non deve ignorare la possibilità di effetti anche a livello sistemico: gli estrogeni topici, infatti, sono idrosolubili e vengono rapidamente assorbiti dalla mucosa vaginale. La complicità più temibile è rappresentata dalla stimolazione incontrastata degli estrogeni sull'endometrio, ma l'assorbimento sistemico può anche comportare altri effetti avversi quali cefalea, tensione mammaria. Teoricamente si potrebbe riportare il rischio di eventi sistemici alla quota di ormoni assorbita: vari studi hanno valutato le variazioni degli estrogeni circolanti dopo applicazione di steroidi topici, riportando livelli plasmatici pressoché stabili o lievi incrementi nel range postmenopausale. È opportuno precisare, tuttavia, che il dosaggio dei livelli plasmatici di E2 in donne in postmenopausa è piuttosto complessa e si presta facilmente a errori di valutazione. Infatti gran parte degli studi utilizzano metodiche analitiche dirette che consistono in saggi immologici su plasma o siero che non prevedono un trattamento di estrazione di E2 dal campione: ne derivano risultati alquanto inaccurati, con differenze dei valori medi di E2 pari a 5 volte (6-28 pg/ml)<sup>30</sup>. Il dosaggio con spettrometria di massa ha consentito di determinare che i livelli sierici di estradiolo aumentano di 5,4 volte nelle 24 ore successive alla somministrazione vaginale di 25 microgr di estradiolo e quelli di estro-ne aumentano del 150%<sup>31</sup>. Dopo terapie più prolungate i livelli basali di estradiolo, sebbene nel range dei valori postmenopausali, risultano comunque aumentati: al di là del puro interesse speculativo, tali osservazioni rivestono un significato clinico se si considera che nelle donne in postmenopausa, i livelli sierici di estrogeni sono correlati direttamente con il rischio di cancro mammario (aumento del RR di 1.29 per ogni raddoppiamento della concentrazione di estradiolo)<sup>32</sup>.

L'obiettivo futuro è quello di trovare la dose minima efficace per ridurre i sintomi vaginali senza provocare l'aumento dei livelli sierici di estradiolo. A questo proposito Santen ha pubblicato i dati preliminari di uno studio con estradiolo a basse dosi, utilizzando un metodo ultrasensibile per il dosaggio dell'estradiolo sierico (circa 100 volte più sensibile dei metodi radioimmunologici correntemente utilizzati - 0.02 pg/ml vs 10-20 pg/ml)<sup>32</sup>. Il dosaggio terapeutico è stato di 10 mg/die per 3 settimane e poi 2 volte alla settimana. I livelli di partenza dell'estradiolo plasmatico si attestavano intorno a 3-10 pg/ml e sono risultati costanti nel corso della terapia, con netto miglioramento soggettivo ed oggettivo della sintomatologia urogenitale. Gli stessi autori hanno ora l'obiettivo di somministrare dosi più basse di estradiolo (5-2,5 e 1,25 µg) a dimostrazione della possibilità di ottenere benefici clinici mantenendo un profilo di estradiolo sierico "sicuro".

Da un punto di vista pratico allo stato attuale, comunque,

non vi sono sufficienti evidenze per poter quantificare il rischio oncogeno della terapia ormonale topica, sia a livello mammario sia a livello endometriale. L'estriolo ed il promestriene non sembrano però promuovere la proliferazione endometriale<sup>2,23</sup>. La review della Cochrane su citata riporta maggiori effetti avversi (sanguinamenti uterini, dolore mammario) con la crema di CEE rispetto alle compresse di estradiolo, sebbene tali risultati debbano essere interpretati con cautela in quanto relativi a soli 2 trials<sup>18</sup>. Nel complesso, tuttavia, non sono apparse differenze significative tra gruppi (comprese vs crema, anello vs crema, anello vs compresse, crema vs gel, compresse di estradiolo vs ovuli di estriolo, estrogeni vs placebo) nei seguenti outcomes: iperplasia, proliferazione endometriale, aumento dello spessore endometriale (> 5 mm).

Nonostante l'assenza di differenze significative, è importante non sottovalutare l'insorgenza di alcuni casi di iperstimolazione ed iperplasia endometriale nei gruppi trattati (un caso di iperplasia semplice, nel gruppo con anello rispetto alla crema di CEE e 2 casi di iperplasie una semplice, una complessa nel gruppo con crema di CEE rispetto alle compresse di estradiolo): tale evidenza solleva la questione della opportunità di un trattamento con progesterone quando gli estrogeni topici vengano applicati per più di sei mesi. Sebbene sulla base dei dati attualmente disponibili non sia attualmente possibile fornire una risposta a questa domanda, non è raccomandato l'impiego di un progestinico in associazione a bassi dosaggi di estrogeni locali né lo screening endometriale in donne asintomatiche; risulta, invece, opportuno un attento approfondimento diagnostico endometriale in donne trattate con estrogeni topici qualora presentino sanguinamento genitale<sup>18,34</sup>.

Le attuali raccomandazioni ACOG e SOGC suggeriscono di proporre l'opzione di una terapia estrogenica topica alle donne con atrofia vaginale moderata-severa dopo averne discusso rischi e benefici<sup>12,35</sup>.

#### c) Terapia non ormonale

Alcune pazienti possono scegliere di non utilizzare ormoni, o presentano controindicazioni. Diversi prodotti consentono la lubrificazione, facilitano il rapporto sessuale e possono normalizzare il pH vaginale. Sebbene non trattino la causa dell'atrofia, consentono un sollievo temporaneo dai sintomi con una durata dell'effetto in genere inferiore alle 24 ore. Il policarbofil consente di ottenere un beneficio paragonabile a quello della terapia ormonale locale, come dimostrato dall'effetto positivo sull'indice di maturazione dell'epitelio vaginale e sul fluido vaginale<sup>12</sup>. Studi prospettici randomizzati riportano un miglioramento prurito vaginale, sull'irritazione e sulla dispareunia equivalente a quello ottenuto dalla terapia ormonale locale<sup>36</sup>.

#### RACCOMANDAZIONI SOGC<sup>12</sup>

1. Il medico dovrebbe valutare routinariamente segni e sintomi di atrofia vaginale in donne in postmenopausa poiché si tratta di una condizione frequente che incide sulla qualità della vita (III-C).
2. È opportuno incoraggiare una regolare attività sessuale (II-2B).
3. Donne con infezioni ricorrenti del tratto urinario dovrebbero essere informate del beneficio del succo concentrato di mirtillo sulla riduzione del rischio di infezione (I-A)
4. I lubrificanti vaginali applicati in maniera regolare hanno

un'efficacia equivalente alla terapia ormonale locale per il trattamento di sintomi urogenitali, come il prurito, l'irritazione e la dispareunia e dovrebbero essere offerti alle donne che desiderano evitare la terapia ormonale (I-A)

5. È possibile proporre a donne con sintomi da atrofia le seguenti opzioni: CEE (I-A), anello a rilascio prolungato (I-A) o capsule di estradiolo a basse dosi (I-A).

6. Sebbene possa verificarsi un assorbimento sistemico, non vi sono dati sufficienti per raccomandare una sorveglianza annuale dell'endometrio in donne asintomatiche che utilizzano estrogeni topici (III-C)

7. A donne in postmenopausa che presentano infezioni ricorrenti del tratto urinario e che non hanno controindicazioni alla terapia topica ormonale dovrebbe essere proposta la terapia estrogenica vaginale (I-A)

## 2. ATROFIA VULVARE

In associazione al distretto cervico-vaginale, l'atrofia da carenza di estrogeni interessa generalmente anche la cute vulvare, che si presenta assottigliata, secca, meno elastica e con maggiore tendenza alla fessurazione spontanea o provocata dalla distensione cutanea. La sintomatologia è rappresentata da secchezza, prurito e bruciore. Il bruciore è generalmente secondario a fessurazioni spontanee o a lesioni da grattamento. Il trattamento prevede consigli volti ad evitare abitudini vestiarie che aumentino la temperatura locale ed abitudini igieniche, unitamente all'uso di topici emollienti. Anche a livello vulvare può essere utile l'utilizzo di creme estrogeniche con lo scopo di aumentare lo spessore del derma e la sua elasticità<sup>1</sup>. Da un punto di vista pratico l'interesse principale dell'atrofia vulvare postmenopausale deriva dalla necessità di effettuare la corretta diagnosi differenziale con l'atrofia di tipo patologico quasi sempre rappresentata da lichen sclerosus: l'aspetto clinico, infatti, risulta spesso sovrapponibile sebbene l'eziopatogenesi, la potenziale degenerazione neoplastica e l'approccio terapeutico siano nettamente differenti tra le due forme.

### DISTROFIE VULVARI

Da un punto di vista clinico, per distrofia vulvare si intendono, genericamente, alterazioni del colore, della consistenza e dell'aspetto della cute e della mucosa: di per sé il termine distrofia non possiede uno specifico corrispettivo eziopatogenetico essendo espressione di un'alterazione del trofismo causata dagli stimoli più differenti. Una tappa fondamentale nella definizione delle lesioni vulvari risulta essere il lavoro di due ginecologi britannici, Jeffcoate e Woodcock pubblicato nel 1961, che proposero di sostituire i vari termini utilizzati sino ad allora in letteratura con il termine onnicomprensivo di distrofia epiteliale cronica per indicare tutti quei processi patologici primitivamente non infettivi e non neoplastici caratterizzati da alterazioni croniche della cute e delle mucose dei genitali esterni<sup>37</sup>. Un ulteriore momento storico importante è rappresentato dalla fondazione nel 1970 della International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) che riunisce competenze ginecologiche, dermatologiche ed anatomo-patologiche finalizzate ad un approccio multidisciplinare delle malattie vulvari. Nel 1976 l'ISSVD propose una classificazione istopatologica in cui veniva utilizzato il termine distrofia vulvare<sup>38</sup>. È importante ribadire che in questa classificazione il termine distrofia veniva utiliz-

zato in assenza di un corrispettivo istologico specifico; inoltre, accettando la presenza di atipie cellulari nella lesione distrofica, contribuiva ad alimentare la convinzione che le distrofie vulvari fossero lesioni precancerose. In considerazione di questi limiti, nel 1987 la ISSVD elaborò una nuova classificazione priva dei termini distrofia ed atipia, ma in cui compariva la dicitura altre dermatosi (lichen planus, psoriasi, dermatosi bollosa) ad indicare l'importanza delle malattie dermatologiche classiche nella patologia vulvare.

### CLASSIFICAZIONI ISTOPATOLOGICHE DELLE ALTERAZIONI NON NEOPLASTICHE VULVARI ELABORATE DALLA ISSVD

| ISSVD (1976)                                                                                                                 | ISSVD (1987)                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Distrofia iperplastica<br>a) Senza atipia<br>b) Con atipia (lieve, media, grave)                                           | - Iperplasia cellulare squamosa<br><br>- Lichen sclerosus<br>± iperplasia cellulare squamosa |
| - Lichen sclerosus                                                                                                           | - Altre dermatosi                                                                            |
| - Distrofia mista<br>(distrofia iperplastica con lichen sclerosus)<br>a) Senza atipia<br>b) Con atipia (lieve, media, grave) |                                                                                              |

Tale classificazione, tuttavia, rivelò ben presto numerosi limiti, riscuotendo i più forti dissensi tra i dermatologi e suscitando l'esigenza di nuovi criteri classificativi: il problema maggiore risultava quello di trovare un principio metodologicamente valido ma anche clinicamente pratico su cui catalogare un gruppo di patologie benigne piuttosto eterogenee dal punto di vista eziopatogenetico e clinico. Dopo aver vagliato ed escluso il criterio fisiopatologico e quello morfologico, nel 2006 la ISSVD ha validato una classificazione basata sui pattern istologici<sup>39</sup>: la nomenclatura basata sull'aspetto istologico, infatti, è piuttosto standardizzata nelle diverse lingue e tra le varie specialità. Tali alterazioni possono manifestarsi genericamente nelle diverse età della donna, tra cui il climaterio: alcune forme, su cui ci soffermeremo, sono invece caratteristiche della fase peri e post-menopausale.

| Pattern spongiotico                       | Pattern acantotico            | Pattern lichenoid                  |
|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Dermatite atopica                         | Psoriasi                      | Lichen sclerosus                   |
| Dermatite allergica da contatto           | Lichen simplex cronico        | Lichen planus                      |
| Dermatite irritativa da contatto          | Primario (idiopatico)         |                                    |
|                                           | Secondario                    |                                    |
| Pattern scleroso/omogeneizzazione dermica | Pattern vescicobollosa        | Pattern acantolitico               |
| Lichen sclerosus                          | Pemfigoide, tipo cicatriziale | Malattia di Hailey-Hailey          |
|                                           | Malattia ad IgA lineari       | Malattia di Darier                 |
|                                           |                               | Acanto lisi genitocutanea papulare |
| Pattern granulomatoso                     | Pattern vasculopatico         |                                    |
| Morbo di Crohn                            | Ulcera aftosa                 |                                    |
| Sindrome di Melkersson                    | Malattia di Behcet            |                                    |
| Rosenthal                                 | Vulvite a plasmacellule       |                                    |

#### Pattern spongioso<sup>39</sup>

La spongiosi indica l'accumulo di liquido tra cellule dell'epidermide; è un processo caratteristico delle patologie eczemato-se (dermatiti), sebbene sia poco specifico in quanto può verificarsi anche in conseguenza di traumi o infezioni e, in forma cronica, può manifestarsi anche in associazione ad altri pattern istologici, quale il lichen simplex cronico. Istologicamente non vi sono aspetti specifici della spongiosi da dermatite allergica, rispetto a quella da dermatite irritativa o cronica: la diagnosi differenziale tra le diverse forme è prevalentemente clinica.

#### Pattern acantotico<sup>39</sup>

L'acantosi è caratterizzata da un aumentato numero di cheratinociti, con conseguente ispessimento dell'epidermide, la cui manifestazione clinica è rappresentata dalla comparsa di placche bianche. La ISSVD ha formalmente denominato tale quadro istologico con l'espressione di iperplasia a cellule squamose. Anche l'acantosi costituisce un pattern istologico piuttosto aspecifico, associandosi a patologie differenti dalle dermatosi, quali infezioni o neoplasie: in questi casi, tuttavia, sono presenti generalmente altri aspetti clinici o istologici differenziali. Di per sé l'acantosi è un quadro ad evoluzione benigna; tuttavia, nel contesto di patologie croniche quali il lichen sclerosus o il lichen planus, placche acantotiche resistenti alla terapia possono presagire l'insorgenza di un carcinoma.

#### Pattern lichenoidale

Si tratta di un quadro infiammatorio caratterizzato da un infiltrato di leucociti tipo banda nella parte superiore del derma con modificazione dello strato basale dell'epidermide (morte cellulare o degenerazione vacuolare). Le due forme cliniche, il lichen sclerosus ed il lichen planus, rappresentano le "distrofie" più frequenti nella per e post-menopausa.

Lichen sclerosus - È una dermatosi infiammatoria che ha una predilezione per la cute vulvare e perianale. L'eziopatogenesi è ignota, sebbene risulti associata alla patologia autoimmune. Recentemente è stata suggerita l'associazione con la psoriasi. Il picco di incidenza è bifasico, presentandosi più frequentemente in epoca prepuberale ed in quella postmenopausale<sup>40</sup>.

La manifestazione prevalente è rappresentata dal prurito, ma a volte la sintomatologia comprende dolore, bruciore, fastidio con o senza prurito. Un certo numero di casi risultano del tutto asintomatici. Il quadro clinico include pallore ed atrofia, spesso con distribuzione a forma di otto attorno alla vulva e all'ano. Possono essere presenti anche erosioni, fessurazioni, ipercheratosi ed ecchimosi. Nei casi più avanzati si verifica una distorsione dell'anatomia vulvare con fusione delle piccole labbra, oblitterazione del clitoride e restringimento dell'introito. La complicanza più temibile è la trasformazione maligna: il rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose risulta circa del 5% e candida i pazienti affetti da lichen sclerosus ad un follow up a lungo termine<sup>41</sup>. È importante, pertanto, confermare precocemente l'ipotesi clinica con la diagnosi con istologica poiché i quadri più caratteristici possono modificarsi nel tempo. Può essere rilevante investigare la presenza di altre condizioni autoimmuni, quali tireopatie. La diagnosi differenziale include il lichen planus, la psoriasi, la vitiligo.

Il fulcro del trattamento è l'applicazione topica del corticosteroide clobetasolo propionato. Le linee guida della British Association of Dermatologists hanno raccomandato un regime di una applicazione/die per quattro settimane, seguita da una

applicazione a giorni alterni per altre quattro settimane e 2 volte alla settimana per il terzo mese<sup>42</sup>. Nel caso di riacutizzazione durante il trattamento può rendersi necessario ripristinare il regime di applicazione quotidiana. È opportuna la rivalutazione clinica al termine del trattamento. È raccomandato il follow up in ambulatori specialistici di patologia vulvare in particolare per le donne con scarso controllo della sintomatologia, per le quali sono necessarie tre o più applicazioni di steroidi alla settimana, donne precedentemente trattate per VIN e/o carcinoma squamoso, donne con evidenza clinica di ispessimento/ipercheratosi localizzata della vulva.

#### Lichen planus<sup>40</sup>

È una dermatosi infiammatoria e può interessare sia la vulva sia la vagina, oltre che lo scalpo, la mucosa orale, la cute e le unghie. La causa è ignota ma ha un substrato immunologico. Il picco di incidenza è 30-60 anni<sup>43</sup>. Sono descritti 3 tipi di lichen planus vulvare: classico, ipertrofico ed erosivo. La presentazione più frequente è rappresentata dal dolore. Altre manifestazioni comprendono il prurito, il bruciore e la dispareunia. Quando viene interessata anche la vagina può essere presente leucorrea giallastra. La storia naturale prevede, generalmente, la remissione spontanea. La forma erosiva tuttavia, è spesso cronica e persistente<sup>43</sup>. La diagnosi è clinica: a livello istologico sono evidenziabili solo aspetti infiammatori non specifiche, sebbene sia piuttosto suggestiva la presenza di modificazioni vacuolari dello strato basale con o senza un infiltrato tipo banda<sup>44</sup>. Una volta formulato il sospetto clinico, è opportuno ricercare lesioni extragenitali. La progressione verso neoplasie maligne, riportata in alcuni casi, è piuttosto rara e comporta la necessità di un follow up a lungo termine<sup>44</sup>. Il trattamento consiste nell'applicazione topica di steroidi: non essendo disponibili formulazioni specificatamente designate per la vagina, possono essere impiegati i prodotti per uso rettale. L'uso della vasellina come agente di barriera può fornire un sollievo aggiuntivo.

#### Pattern sclerotico<sup>39</sup>

Modificazione del collagene con parziale o completa oblitterazione dei margini delle fibre con conseguente ialinizzazione del derma. Quasi sempre è rappresentato dal lichen sclerosus, sebbene anche la dermatite da radiazioni possa manifestarsi con lo stesso aspetto macroscopico.

#### Pattern vescicobollosa<sup>39</sup>

Le vescicole (<5mm) o le bolle (>5mm) sono accumuli localizzati di liquido nel contesto dell'epidermide o tra derma ed epidermide. In conseguenza dei traumi ambientali, tali lesioni si presentano clinicamente sia istologicamente come erosioni.

#### Pattern acantolitico<sup>39</sup>

L'acantolisi deriva dalla rottura delle giunzioni desmosomali tra cellule epidermiche. La acantolisi genitocrurale papulare si presenta microscopicamente sovrapponibile alla malattia di Hailey-Hailey e alla malattia di Darier, da cui si distingue per l'assenza di lesioni extragenitali e per la familiarità della patologia.

#### Pattern granulomatoso<sup>39</sup>

I granulomi consistono in formazioni infiammatorie con macrofagi epitelioidi e cellule giganti, nel derma o nel grasso sottocutaneo. Microscopicamente i granulomi del morbo di Crohn non presentano differenze rispetto a quelli della sindrome di Melkersson-Rosenthal, e la diagnosi differenziale si basa sulla presenza di manifestazioni intestinali o meno; occorre

precisare, tuttavia, che nel morbo di Crohn la granulomatosi vulvare può rappresentare, in alcuni casi, la manifestazione di esordio, precedendo il tipico coinvolgimento intestinale.

Pattern vasculopatico<sup>39</sup> - Nel contesto delle dermatosi vulvari il termine generico di vasculopatia viene impiegato per indicare il danno vascolare nell'ambito di un processo infiam-

matorio del derma: alla privazione di ossigeno conseguono l'erosione e l'ulcerazione. Nelle ulcere aftose il danno vascolare si associa ad un infiltrato infiammatorio a prevalenza linfocitaria; tale aspetto è significativo per la diagnosi differenziale con il pioderma gangrenoso della vulva, in cui l'ulcerazione ha, istologicamente, un infiltrato prevalentemente di neutrofili.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Benedetto C, Micheletti L. Distrofie ed atrofie in Dermatologia Ginecologica CIC edizioni internazionali 2002:89-99.
2. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J of Women's Health* 2009;18(10):1595-1606.
3. Pandit L, Ouslander JC. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997;314:228-231.
4. Castelo-Branco C, cancel MJ, Villero J et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atropi vaginitis. *Maturitas* 2005;52(Suppl1):S46-S52.
5. Summers PR, Hunn J. Unique dermatologic aspects of the postmenopausal vulva. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):745-751.
6. Nomura I, Goleva E, Howell MD et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-3269.
7. Gonzalez-Intxaurraga MA, Stancovic R, Sorli R et al. HPV and carcinogenesis. *Acta Dermato-Venerol* 2002;11:1-8.
8. Van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:9-14.
9. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattigus S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996;24:31-36.
10. Foxman B. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1:367-370.
11. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
12. SOGC Clinical Practice Guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503-508.
13. Leiblun S, Bachmann G, Kemman E, Colburn D, Schwartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal women: the importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249:2195-2198.
14. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M et al. Randomised trial of cranberry-lingoberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infection in women. *BMJ* 2001;322:1571.
15. Jepson RG, Mihaljevich L, Craig J. Cranberry for preventing urinary tract infections (Cochrane Review). In the Cochrane Library. Issue 2. Oxford Update Software. 2003.
16. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727.
17. Johnston A. Estrogens: pharmacokinetics and pharmacodynamics with special reference to vaginal administration and the new estradiol formulation-Estring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(Suppl 163):16-25.
18. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001500.
19. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-727.
20. Bachmann G, Lobo RA, Gut R et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:67-76.
21. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321-327.
22. Arvis G, Bensadoun R, Lecourt R et al. Value of promestriene in the treatment of postmenopausal urination disorders. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986;81(12):727-729.
23. Wolf GP, Cacheleu R. Disturbi secondari in seguito a cancro ginecologico. Tratto da *Revue Francaise de Gynecologie e d'Ostetrique* 1983 n 3.
24. Wurch Th, Lumbroso M, Becker JF. Individuazione dell'assenza di effetti sistemici del promestriene impiegato a dosi elevate. *Gynecologie* 1988;39:101-103.
25. Moore Dh, Chasseaud LF, Darragh A et al. The percutaneous absorption and excretion of promestriene in rats and humans. *Steroids* 1983;41:15-21.
26. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health* 2002;11:857-877.
27. Henriksson L, Stjernquist M et al. A one-year multicenter study of efficacy and safety of continuous, low dose, estradiol-releasing vaginal ring in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:85-92.



28. Nachtigall LE. Clinical trial of estradiol vaginal ring in the United States. *Maturitas* 1995;22 (Suppl):43-47.
29. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-757.
30. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Can* 2005;41:2673-2681.
31. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Effect of one week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:30-36.
32. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-616.
33. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M et al. Treatment of urogenital atrophy with low dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-187.
34. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:355-369.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hormone Therapy. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004;104:56S-61S.
36. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-180.
37. Jeffcoate TNA, Woodcock AS. Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrophies. *BMJ* 1961;2:127-134.
38. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1976;47:122-124.
39. Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med* 2007;51:3-9.
40. Olsson A, Selva-Nayagam P, Oehler MK. Postmenopausal vulval disease. *Menopause Int* 2008;14:169-172.
41. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow up of women with vulvar lichen sclerosis in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:496.e1-3.
42. Neil SM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2002;147:640-649.
43. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosis, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:182-188.
44. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther* 2004;17:38-46

# Steroidi e sistema nervoso centrale: il ruolo del progesterone e dei progestinici di sintesi

Nicola Pluchino, Alessandra Cubeddu, Andrea R. Genazzani

DIPARTIMENTO DI MEDICINA DELLA PROCREAZIONE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA

DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, UNIVERSITÀ DI PISA

## INTRODUZIONE

**N**egli ultimi anni, sempre maggiore attenzione è stata posta sugli effetti extragonadici dei composti estrogeno-progestinici utilizzati sia a scopo contraccettivo che per la terapia ormonale sostitutiva (TOS). La risposta biologica dei tessuti extragonadici alla somministrazione di steroidi sessuali, infatti, rappresenta sicuramente uno degli aspetti più dibattuti dalla comunità scientifica, costituendo uno dei meccanismi promuoventi gli effetti benefici degli steroidi, ma anche possibile base di discrepanze tra studi sperimentali e trials clinici. Uno dei punti di maggior confronto è il ruolo extragonadico del progesterone e dei progestinici di sintesi disponibili in commercio. Per molti anni, infatti, queste molecole sono state considerate unicamente per contrastare l'azione proliferativa degli estrogeni a livello endometriale. Tuttavia, sappiamo ormai che, a seconda del tessuto con cui interagisce, ogni progestinico presenta differenze nella sua azione specifica che possono variare significativamente, anche tra molecole appartenenti alla stessa classe. Di conseguenza, l'azione estrogenica può essere favorita o contrastata in relazione al tessuto analizzato. Pertanto, la scelta clinica del progestinico da associare nella TOS o nelle formulazioni contraccettive è importante per determinare gli effetti benefici o potenzialmente negativi.

Questa specificità d'azione può essere di particolare importanza nel sistema nervoso centrale (SNC), a livello del quale il progesterone (P) è determinante, in quanto capace di svolgere attività neuropsicologiche e neuroprotettive oltre che per la funzione riproduttiva e la sessualità. Pertanto confrontare gli effetti neuroendocrini del progesterone naturale e dei progestinici sintetici, può evidenziare aspetti differenziali di attività nel SNC con sviluppi clinici interessanti. In particolare lo studio differenziale della sintesi dei metaboliti neuroattivi del progesterone e l'interazione con il sistema oppioide costituiscono elementi per analizzare l'interazione dei progestinici con funzioni integrate del sistema nervoso centrale come la risposta adattiva, emotivo-comportamentale e cognitiva.

## MECCANISMO D'AZIONE DEL PROGESTERONE NEL SNC

**U**na descrizione esaustiva delle attività molecolari e cellulari del progesterone a livello del SNC <sup>1,2</sup> va oltre lo scopo di questo articolo, pertanto ci limiteremo a

descrivere quei meccanismi biomolecolari necessari per comprendere e sostenere l'ipotesi che il progesterone e i progestinici possano influenzare i diversi aspetti dell'attività cognitiva. L'azione del progesterone può essere mediata sia da recettori nucleari (PR) sia da recettori di membrana<sup>3</sup>. PR è presente in diverse isoforme, tuttavia i PR-A e PR-B sono le isoforme più rappresentate e sono responsabili degli effetti trascrizionali del progesterone. Sebbene entrambe le isoforme originino dallo stesso gene <sup>4</sup>, PR-B differisce dall'isoforma A per una sequenza aggiuntiva di 164 aminoacidi nella regione N-terminale<sup>5</sup>; la differente struttura quindi conferisce loro altrettante differenti proprietà trascrizionali osservate sia in vitro<sup>6,7</sup> sia in vivo<sup>8,9</sup>. Recentemente, è stata identificata una terza isoforma PR-C, la cui funzione sembrerebbe quella di modulare l'attività trascrizionale delle due isoforme PR-A e PR-B<sup>10,11</sup>. La differente struttura delle isoforme del recettore PR fa sì che la risposta al progesterone sia specifica in ogni tessuto. Infatti, ogni isoforma si contraddistingue per specifiche modificazioni post-traslazionali, dimerizzazioni e reclutamento di cofattori che contribuiscono alla differenziazione delle proprietà di transattivazione che portano quindi alla regolazione di distinti substrati di geni sensibili al progesterone<sup>2</sup>.

Nel SNC, sono stati identificati PR-A e PR-B, sebbene non siano state ancora completamente definite le loro proprietà biologiche<sup>12, 13, 14</sup>, mentre non è stata ancora provata la presenza di PR-C<sup>2</sup>. Analisi eseguite con RT-PCR hanno evidenziato l'espressione dell'mRNA di entrambe le isoforme A e B in tutte le regioni cerebrali dove è già noto essere presente PR a livello neuronale<sup>2</sup>. La loro co-localizzazione in diversi distretti cerebrali come l'amigdala, l'ippocampo, la corteccia, il cervelletto, il locus coeruleus, i nuclei mediali del rafe, cellule gliali e materia grigia, potrebbe confermare il coinvolgimento del P nel controllo dei processi che controllano le funzioni cognitive, il benessere e la memoria in condizioni sia fisiologiche sia patologiche<sup>15</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che, nel ratto femmina adulto, E2 e P regolano differenzialmente le due isoforme a seconda della regione cerebrale presa in considerazione<sup>16</sup>. Nell'ipotalamo per esempio, gli estrogeni possono stimolare l'espressione di PR-A e PR-B in quanto entrambi i recettori sono espressi nelle stesse aree dei recettori per gli estrogeni, mentre il progesterone stesso inibisce la loro espressione. Nell'ippocampo invece, E2 è in grado di

indurre l'espressione solo di PR-A, al contrario di P che non esercita alcuna influenza<sup>16</sup>. Invece, a livello cerebellare e nella corteccia frontale l'espressione di mRNA di entrambe le isoforme di PR non è influenzata né da E2 né da P. Inoltre, la trascrizione di PR varia a seconda della fase del ciclo estrale in modo specifico per ogni regione cerebrale; per esempio, studi condotti su macachi rhesus trattati con E2 dimostrano una regolazione diversa delle due isoforme PR, con l'espressione dell'isoforma A predominante a livello ipofisario e la B a livello ipotalamico<sup>17,18</sup>.

Visto il numero sempre maggiore di studi in vitro e in vivo che dimostrano le differenti proprietà trascrizionali e le diverse interazioni con i fattori co-regolatori di PR-A e PR-B, è possibile ipotizzare che queste due isoforme possiedano ruoli distinti nel mediare segnali aggiuntivi o alternativi nei neuroni sensibili agli steroidi<sup>2</sup>. Inoltre, le variazioni del gene comune per il recettore del progesterone descritte nell'endometrio e nel tessuto mammario, potrebbero essere associate a differenze funzionali anche a livello cerebrale.

Riguardo i meccanismi non genomici, molti studi hanno dimostrato che P è capace di interagire con recettori di membrana quali il PGRM1 (progesterone receptor membrane component 1), il recettore sigma 1, e il recettore A per il GABA, attraverso il suo neurometabolita allopregnanolone (AP); PGRMC1 è localizzato sulla membrana dei neuroni ipotalamici e spinali<sup>21,22</sup> e la sua espressione sembra essere stimolata da trattamenti con E2, suggerendo un suo ruolo nell'attivazione del comportamento sessuale femminile<sup>21</sup>. Inoltre, il ruolo protettivo di PGRMC1 nel mediare gli effetti protettivi di P nel sistema nervoso è supportato dall'osservazione che in ratti maschi, dopo danneggiamento dei neuroni del corno dorsale della corda spinale, il trattamento con P incrementava che sia il mRNA e la proteina del recettore di membrana<sup>22</sup>. Un altro recettore di membrana con il quale interagisce P è il recettore sigma 1, che sembra essere coinvolto nei processi di invecchiamento neuronale<sup>23,24</sup>. Il recettore sigma 1 è coinvolto nel potenziamento della risposta NMDA dei neuroni ippocampali e nel rilascio di noradrenalina NMDA-mediato e sembra che P abbia un effetto inibitorio sull'attività di Sigma 1<sup>25,26</sup>. Inoltre, P gioca un ruolo nel controllo di altri sistemi neurotrasmettitivi, come l'oppioidergico, il serotoninergico e il colinergico. Infatti i recettori nicotinici o per l'acetilcolina sono inibiti da P indipendentemente dal potenziale di membrana<sup>27,28</sup>.

Studi in vitro, hanno dimostrato che PR, come altri recettori steroidei, può essere modulato da composti diversi dagli steroidi in modo "ligando-indipendente". Queste molecole comprendono anche nucleotidi ciclici che incrementano l'attività kinasica intracellulare<sup>29</sup>, altri composti extracellulari, come fattori di crescita e neurotrasmettitori come la dopamina che interagendo con i recettori di membrana, stimolano l'attivazione della cascata fosforilativa intracellulare.

Quindi, sia il meccanismo ligando-dipendente (genomico/classico e non-genomico/non-classico) sia il meccanismo ligando-indipendente per l'attivazione e sensibilizzazione di PR, permette agli steroidi di influenzare ampiamente la regolazione delle attività cerebrali sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

## EFFETTI NEUROPROTETTIVI DEL PROGESTERONE

**I**l P esercita importanti azioni neuroprotettive e neurotrofiche, soprattutto in quelle popolazioni neuronali più suscettibili ai danni citotossici e ischemici come le cellule piramidali dell'ippocampo e della corteccia, le cellule del purkinje e le cellule dopanimerigiche nel mesencefalo<sup>30,31</sup>.

Infatti, numerosi modelli sperimentali hanno apportato dati sul ruolo neuroprotettivo di P nel ridurre la vulnerabilità neuronale per molecole neurotossiche<sup>32</sup>, nella perdita di cellule a seguito di eventi ischemici<sup>33</sup>, nell'inibire la perossidazione lipidica, la produzione di isoprostani<sup>34</sup> e l'espressione di geni pro-infiammatori<sup>35</sup>. Gli effetti benefici di P sono stati documentati in modelli di TBI (traumatic brain injury) nei ratti e nell'esperienza clinica<sup>36</sup>. Edema, morte neuronale eccitotossica secondaria nelle zone limitrofe alla lesione e la degenerazione neuronale retrograda sono conseguenze di TBI. Il trattamento con P riduce sia l'edema sia le perdite neuronali secondarie e migliora il recupero comportamentale dopo TBI in entrambi i sessi. Inoltre, in ratti femmina, protette dai livelli di P endogeni, il contenuto di acqua dopo TBI era più basso rispetto ai ratti maschi<sup>37,38</sup>. Probabilmente la capacità di P nel ridurre l'edema può essere spiegato dal fatto che P è capace interagire con l'aquaporina 4 (AQP4), una proteina di membrana coinvolta nell'omeostasi dell'acqua. La somministrazione di P aumenta l'espressione di AQP4 nell'ipotalamo attorno al terzo ventricolo, dove sono situati i neuroni osmosensibili, e queste differenze regionali nell'espressione dell'AQP4 potrebbero essere un meccanismo che aiuta il drenaggio di fluidi accumulati, riducendo quindi la formazione di edema e regolando il bilancio idrico per un appropriato funzionamento cerebrale<sup>39</sup>.

Un'altra importante conseguenza della somministrazione di P è la riduzione della perossidazione lipidica; l'aumentata esposizione allo stress ossidativo dei tessuti in invecchiamento, potrebbe parzialmente derivare da una diminuita attività degli enzimi antiossidanti, come la superossido dismutasi. È stato dimostrato che il trattamento prolungato con progesterone, estradiolo o entrambi in combinazione di ratti femmina di mezza età e anziane prive di ciclo estrale, aumentava l'attività della superossido dismutasi e riduceva la perossidazione lipidica (40). Infine, P aumenta l'espressione di proteine anti-apoptiche come la Bcl-2<sup>41-42</sup>, riduce il processo di infiammazione reprimendo l'attivazione di cellule della microglia e inibendo la produzione di citochine pro-infiammatorie<sup>43</sup> e stimola l'espressione di neurotrofine come il BDNF (brain-derived neurotrophic factor)<sup>44</sup>, una neurotrofina coinvolta nei processi di plasticità neuronale, la cui concentrazione è influenzata dalle fluttuazioni ormonali del ciclo mestruale<sup>45</sup>.

Il P inoltre è coinvolto nei processi di mielinizzazione e rimielinizzazione a livello del sistema nervoso centrale e periferico. L'effetto positivo di P nella mielinizzazione è stato riscontrato sia in studi in vitro che in vivo; è stato infatti dimostrato che P è capace di stimolare la rimielinizzazione agendo direttamente sulle cellule della glia nel sistema nervoso centrale, e sulle cellule di Schwann a livello periferico<sup>1</sup>. Le cellule di Schwann infatti sono capaci di sintetizzare P il quale a sua volta promuove la formazione di nuovi strati di mielina dopo un evento lesivo<sup>46</sup>. È probabile che anche AP abbia un ruolo in questi processi, dato che il suo recettore è stato localizzato a

livello delle cellule di Schwann<sup>15</sup>. Nel SNC, P è capace di stimolare la produzione di mielina da parte degli oligodendrociti; Ghoumaru e collaboratori, hanno dimostrato che l'aggiunta di P al mezzo di coltura di tessuto cerebellare, incrementava la formazione di mielina. In questo caso, l'azione di P era mediata dal recettore PR, infatti veniva bloccata se somministrato mifepristone e non è stata osservata nelle colture di cervelletto ottenute da topi knock-out per il gene di PR. Anche AP è coinvolto nell'induzione della mielinizzazione, come è stato dimostrato negli espianti cerebellari, ma ancora non è chiaro se AP agisca tramite il recettore GABA-A neuronale o gliale<sup>47</sup>.

Quindi, il P non solo svolge un ruolo importante nel mantenere un'efficiente comunicazione interneuronale, sia ma gioca un ruolo anche nel mantenimento delle strutture di comunicazione<sup>48</sup>, e questa attività si dimostra particolarmente incisiva a livello cerebrale e nervoso periferico nei processi di invecchiamento, caratterizzato dalla perdita di mielina<sup>46</sup>.

#### PROGESTERONE, PROGESTINICI ORALI E NEUROSTEROIDOGENESI IL METABOLISMO DEL PROGESTERONE A LIVELLO CEREBRALE

**L**a concentrazione degli steroidi a livello del SNC deriva dagli ormoni prodotti dalle ghiandole periferiche, che attraversano la barriera emato-encefalica<sup>15</sup>, e dalla produzione in situ nel SNC. Infatti, sia i neuroni sia le cellule gliali possiedono il corredo enzimatico necessario per la sintesi di P, testosterone ed estradiolo (aromatasi, 5 $\alpha$  riduttasi presenti principalmente nei neuroni, 3 $\alpha$ -idrossi steroidodeidrogenasi principalmente localizzata negli astrociti tipo 1)<sup>49</sup>. Neuroni e cellule gliali metabolizzano coordinatamente gli ormoni steroidei, formando quindi un'unica unità funzionale; essendo la concentrazione ormonale a livello nervoso dipendente sia dalla sintesi locale sia dalla sintesi a livello ghiandolare, le variazioni dei livelli circolanti di ormoni a seguito dei cambiamenti dovuti all'invecchiamento, si riflettono a livello cerebrale. Inoltre, lo stesso SNC è capace di produrre steroidi a partire dal colesterolo, rendendosi almeno in parte indipendente dal rilascio di steroidi da parte delle ghiandole periferiche; gli steroidi prodotti a livello cerebrale prendono il nome di "neurosteroidi" ed esercitano importanti azioni regolatorie sui neuroni e sulla glia<sup>50,51</sup>. In particolare, uno dei più importanti neurometaboliti che derivano da P è AP (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -tetraidrossiprogesterone) i cui livelli circolanti derivano principalmente dalle gonadi, dalla corteccia surrenalica e dal SNC<sup>52,53</sup>. AP agisce come agonista del recettore A del GABA ed è coinvolto nella regolazione dello stress, umore e comportamento avendo effetti ansiolitici, sedativi e antiepilettici<sup>53</sup>. Infatti, i livelli di AP a livello cerebrale aumentano durante le fasi di stress acuto, in gravidanza, durante il parto e nella depressione. Gli steroidi ovarici possono influire sui livelli di AP. È stato riportato che, nei ratti, i livelli di AP in circolo fluttuano a seconda della fase ormonale (più alti durante il proestro rispetto al diestro o l'estro)<sup>54,55</sup>; inoltre è stato visto come i livelli di AP decrescano significativamente sia a livello periferico sia nel SNC dopo ovariectomia<sup>56-62</sup>. Invece, la somministrazione di 17 $\beta$ -estradiolo aumenta il contenuto di AP in particolare a livello dell'ippocampo, dell'ipotalamo dell'ipofisi e nel siero. Anche P è capace di aumentare i livelli di AP nel lobo parietale, nell'ippocampo, nell'adenoipofisi in

modo dose-dipendente<sup>15</sup>. Questo incremento di AP nel sangue e nelle regioni corticali, probabilmente è responsabile dell'effetto ansiolitico di questa molecola<sup>63,64</sup>. È stato recentemente descritto che la concentrazione di AP a livello cerebrale è maggiore in quegli animali che ricevono estradiolo benzoato (EB) più progesterone, rispetto a quelli che ricevono solo EB oppure EB e P in combinazione con un inibitore della 5 $\alpha$  riduttasi coinvolta nel metabolismo di P<sup>63</sup>. L'effetto positivo della terapia combinata EB+P sui livelli di AP potrebbe essere dovuto alla capacità dell'estrogeno di modulare la 5 $\alpha$ -riduttasi e la 3 $\alpha$ -idrossisteroidodeidrogenasi (5 $\alpha$ -R-3 $\alpha$ -HSD)<sup>64,65</sup> e sulla maggiore disponibilità di P per essere metabolizzato in AP<sup>66</sup>. Per cui è probabile che anche nelle donne dopo la menopausa, la diminuzione di AP possa essere coinvolta nell'insorgenza della sintomatologia climaterica e che la somministrazione di P possa avere una funzione positiva sulla biologia cerebrale.

#### EFFETTI DIFFERENZIALI DEI PROGESTINICI ORALI SULLA CONCENTRAZIONE DI AP

**I**l P naturale, se somministrato oralmente, è altamente suscettibile al metabolismo epatico di primo passaggio. Al contrario i progestinici orali di sintesi si dimostrano più resistenti all'effetto di primo passaggio epatico rispetto al progesterone naturale. I progestinici non sono tutti uguali: sono differenti nella struttura chimica, nella farmacodinamica, nel metabolismo, nella farmacocinetica e nella potenza<sup>68</sup>. Infatti, progestinici di sintesi possono derivare dal testosterone (derivati del 19-nortestosterone come norethisterone, levonorgestrel e gestodene), da P o idrossiprogesterone (derivati del 17-OH progesterone come medrossiprogesterone acetato, clormadinone e ciproterone acetato e derivati del 19-norprogesterone come il nesterone e il nomegestrolo acetato) o dallo spironolattone (drospirenone). Quindi, la loro differente struttura può influenzare l'affinità per PR e per altri recettori steroidei come il recettore per gli androgeni AR, per gli estrogeni ER, per il glucocorticoidi GR e per i mineral corticoidi MR. Tutte le suddette differenze possono influenzare la loro attività anche nel SNC. In accordo con la loro diversa selettività, queste molecole possono indurre effetti biologici molto diversi da quelli del progesterone naturale<sup>69</sup>. La differente struttura chimica può anche indurre un metabolismo differente; al contrario del P, non tutti i progestinici possono essere convertiti in AP<sup>1</sup>. Alcuni dei 19-norprogestinici, in particolare quelli che derivano dal 19-nortestosterone, possono essere potenzialmente convertiti in metaboliti neuroattivi, dato che vengono convertiti in 5 $\alpha$ -, 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ - e 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ -metaboliti<sup>70,71</sup>. È stato visto che il noretisterone acetato e il medrossiprogesterone acetato possiedono effetti ansiolitici nei ratti quando questi venivano sottoposti ai test "elevated plus maze" e "shock-probe burying test"<sup>72</sup>, sostenendo l'ipotesi che possano essere metabolizzati in steroidi neuroattivi. Studi condotti su donne in menopausa hanno riscontrato che l'uso di estrogeno da solo aumentava i livelli di AP in circolo<sup>73-76</sup>, ma quando l'estrogeno era associato a P o progestinici, l'effetto variava a seconda della molecola associata<sup>57,61</sup>. Nei ratti femmina ovariectomizzati (OVX), progestinici differenti (progesterone micronizzato (MP), medrossiprogesterone acetato (MPA), diidrogesterone (DYG), drospirenone (DRSP) e nomegestrolo acetato (NOMAc)) hanno effetti differenti sulla concentrazione di AP in specifiche aree cerebrali (corteccia



frontale e parietale, ippocampo, ipotalamo, adenoipofisi) e nel siero, mentre non sembrano avere alcun effetto a livello della ghiandola surrenale. In dettaglio, il P è attivo in tutte le aree cerebrali prese in considerazione con dosaggi di 2-4-8 mg/kg/day somministrato sia singolarmente che in associazione con E2. MPA è capace di aumentare significativamente la concentrazione di AP in tutte le aree cerebrali e, in combinazione con E2, la sua azione viene potenziata a livello della corteccia frontale e parietale, dell'ipotalamo e dell'adenoipofisi. A livello sierico o nel surrene, MPA non sembra avere nessun effetto su AP, suggerendo che l'effetto osservato a livello centrale è dovuto ad un effetto diretto di questo composto sul contenuto di AP a livello cerebrale indipendentemente dalla quota di AP presente in circolo<sup>60</sup>. DYD rincrementa la concentrazione di AP dopo OVX in tutte le aree considerate ad eccezione delle corteccia parietale e dell'adenoipofisi. L'azione positiva si manifesta inoltre in modo dose-dipendente nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo raggiungendo livelli statisticamente significativi quando somministrato alla dose maggiore (1.0 mg/kg/day), raggiungendo concentrazioni simili a quelli degli animali fertili. La somministrazione di DYD 1.0 mg/kg/day in associazione a E2 porta ad un maggiore incremento dei livelli di AP nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo in confronto all'effetto riscontrato somministrando solo DYD, cioè nelle stesse aree in cui era stato osservato un incremento di AP a seguito della somministrazione unicamente di DYD. È possibile che la stretta somiglianza di DYD con P renda questo progestinico un valido substrato per la cascata enzimatica di 5 $\alpha$ -R-3 $\alpha$ -HSD per la sintesi di AP. Per cui, la corteccia frontale, l'ippocampo e l'ipotalamo sembrano essere delle aree sensibili all'azione di DYD nella sintesi/rilascio dei metaboliti 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -ridotti di P<sup>58</sup>. Invece DRSP non sembra avere nessun'azione su AP né a livello cerebrale né sul siero, dimostrando un effetto metabolico neutrale, anche

in associazione con E2<sup>59</sup>. Al contrario, NOMAc possiede un effetto positivo su AP solo nell'ippocampo (0.5-1.0 mg/kg/day). L'associazione NOMAc più E2 provoca effetti differenti nelle diverse aree: nell'ippocampo, nell'ipotalamo e nell'adenoipofisi il dosaggio di 1.0 mg/kg/day di NOMAc con E2 è in grado di produrre un effetto addirittura maggiore rispetto alla somministrazione di E2 da solo. Questo effetto aggiuntivo di NOMAc è stato osservato in quelle zone, come l'ipotalamo, e l'adenoipofisi, in cui la sola somministrazione di NOMAc non era in grado di aumentare la concentrazione di AP<sup>77</sup>. Nel siero invece nessun progestinico porta ad un incremento di AP ad eccezione di MP. Questi risultati suggeriscono che l'aggiunta di un composto estrogenico incrementa la risposta di alcune regioni cerebrali selezionate all'azione dei progestinici sulla sintesi e/o rilascio di AP. L'interazione differenziale con il sistema enzimatico 5 $\alpha$ -R-3 $\alpha$ -HSD dei progestinici di sintesi, rispetto al progesterone, può essere una conseguenza della loro differente struttura chimica. È stato dimostrato che i progestinici influenzano in maniera differente l'attività della 5 $\alpha$ -R; per esempio, il norgestimato blocca l'attività con un valore IC<sub>50</sub> di 10 $\mu$ M, seguito per grado di capacità inibitoria dal levonorgestrel, dienogest, ciproterone acetato e gestodene, influenzando quindi il tasso di sintesi di AP<sup>78</sup> (vedi tabelle 1 e 2).

#### PROGESTINICI ORALI E SISTEMA OPIOIDE

È ben noto come gli ormoni sessuali siano coinvolti nella regolazione degli oppioidi endogeni, i quali esercitano segnali inibitori o eccitatori sui neuroni ipotalamici adibiti alla secrezione dei fattori di rilascio delle gonadotropine (GnRH)<sup>15</sup>. In particolare, è stata posta l'attenzione sulla beta-endorfina ( $\beta$ -EP) per le sue proprietà analgesiche, termoregatorie, neuroendocrine<sup>79,80</sup>; a livello ipotalamico, la concentrazione di  $\beta$ -EP svolge un ruolo fondamentale nella regolazione

Effetto di MP, MPA, DYG, DRSP, NOM Ac sull'allopregnanolone a livello della corteccia frontale, corteccia parietale, ippocampo, ipotalamo, adenoipofisi, surrene e siero.

|                            | MP                   | MPA                | DYG              | DRSP | NOMAc                |
|----------------------------|----------------------|--------------------|------------------|------|----------------------|
| <b>Corteccia Frontale</b>  | ↑<br>4-8 mg/kg/day   | ↑<br>0.2 mg/kg/day | ↑<br>1 mg/kg/day | =    | =                    |
| <b>Corteccia Parietale</b> | ↑<br>2-4-8 mg/kg/day | ↑<br>0.2 mg/kg/day | =                | =    | =                    |
| <b>Ippocampo</b>           | ↑<br>8 mg/kg/day     | ↑<br>0.2 mg/kg/day | ↑<br>1 mg/kg/day | =    | ↑<br>0.5-1 mg/kg/day |
| <b>Ipotalamo</b>           | ↑<br>4-8 mg/kg/day   | ↑<br>0.2 mg/kg/day | ↑<br>1 mg/kg/day | =    | =                    |
| <b>Adenoipofisi</b>        | ↑<br>8 mg/kg/day     | ↑<br>0.2 mg/kg/day | =                | =    | =                    |
| <b>Surrene</b>             | =                    | =                  | =                | =    | ↓<br>1 mg/kg/day     |
| <b>Siero</b>               | ↑<br>2-4-8 mg/kg/day | =                  | =                | =    | =                    |

Tabella 1

MP (progesterone micronizzato) 2-4-8 mg/kg/die (ref 73), MPA (medroxyprogesterone acetato) 0.05-0.1-0.2 mg/kg/die (ref. 57), DYG (dydrogesterone) 0.2-0.6-1 mg/kg/die (ref 55), DRSP (drospirenone) 0.1-0.5-1 mg/kg/die (ref. 56), NOMAc (nomegestrolacetato) 0.05-0.1-0.2-0.5-1 mg/kg/die (ref 73).  
 =: nessuna differenza statistica rispetto a OVX; ↑: Incremento significativo rispetto a OVX;  
 ↓: decremento significativo rispetto a OVX

delle risposte autonome, endocrine e somatiche, come la regolazione della temperatura corporea, e il ritmo sonno-veglia<sup>15</sup>. Inoltre, è stato ipotizzato un ruolo per la  $\beta$ -EP nei meccanismi di eccitamento e di piacere in entrambi i sessi<sup>81,82</sup>. È stato riportato che i livelli in circolo di LH vengono ridotti dalla  $\beta$ -EP, inibendo la secrezione di LH-RH. Inoltre, nel ratto, è stata ipotizzata una correlazione fra la concentrazione di  $\beta$ -EP a livello dell'ipotalamo, dell'ipofisi e del siero e il ciclo estrale, suggerendo l'ipotesi che gli estrogeni e il P svolgano un ruolo nel controllo della sintesi /rilascio di questo peptide. Infatti, in ratti ovariectomizzati, i livelli di  $\beta$ -EP nell'adenoipofisi sono inferiori rispetto a quelli dei ratti fertili, e il trattamento con estradiolo riporta la concentrazione di  $\beta$ -EP ai livelli dei ratti fertili<sup>15</sup>. Nelle scimmie, è stato osservato che il P è necessario per il rilascio della  $\beta$ -EP dall'ipotalamo al circolo portale. È dunque ragionevole ipotizzare che gli ormoni sessuali possano influenzare l'attività adenoipofisaria con meccanismi che coinvolgono in parte la  $\beta$ -EP<sup>83</sup>.

Il ruolo di P nella trasmissione oppiatergica è parzialmente confermata dal fatto che un'alta percentuale di neuroni secernenti  $\beta$ -EP esprimono PR<sup>84</sup> e, nel nucleo arcuato, la distribuzione di  $\beta$ -EP si sovrappone a quella dei PR<sup>85</sup>; infatti è stato recentemente riportato che P interagisce con i neuroni secernenti  $\beta$ -EP per influenzare l'attività dei neuroni secernenti GnRH del nucleo preottico<sup>86</sup>. Nei ratti, l'espressione di  $\beta$ -EP a livello cerebrale diminuisce a seguito dell'ovariectomia; questo decremento veniva riportato a livelli pre-operatori somministrando E2, mentre il trattamento cronico con P o differenti progestinici (MPA, DYG, DRSP, NOMAc) da soli o in associazione con E2, aveva effetti differenti a seconda dell'area esaminata. Il P, somministrato al dosaggio di 2 mg/kg/day dimostrava di essere efficace solo sul plasma, mentre, in dosi maggiori, portava ad un incremento di  $\beta$ -EP anche nell'ipotalamo e nella neuroipofisi. In associazione con E2, P (2 mg/kg/day) era efficace nell'ipotalamo e nella neuroipofisi; quando somministrato a 4 mg/kg/day, induceva un incremento della concentrazione di  $\beta$ -EP, rispetto alla somministrazione di solo estrogeno, anche nella corteccia

frontale e parietale e nell'adenoipofisi<sup>77</sup>. Il trattamento con MPA non induceva alcuna modifica nel contenuto di  $\beta$ -EP nelle aree considerate ad eccezione della neuroipofisi, con un incremento di  $\beta$ -EP, e nell'ippocampo, dove la somministrazione di MPA ha portato ad una diminuzione dell'opioide, inoltre, è probabile che la mancanza di attività di MPA a livello dell'ipotalamo nell'aumentare i livelli di  $\beta$ -EP potrebbe essere dovuta alla sua marcata azione glucocorticoide, molto maggiore rispetto a P, che porta ad una forte inibizione del rilascio del fattore corticotropo (CRF) e di conseguenza ad una diminuzione della produzione di  $\beta$ -EP<sup>15,60</sup>. In combinazione con E2, MPA influenza i livelli di  $\beta$ -EP nella neuroipofisi e anche nell'adenoipofisi<sup>60</sup>. DYG non produce nessun cambiamento della concentrazione di  $\beta$ -EP a livello cerebrale e periferico ad eccezione dell'ipotalamo, a livello del quale si osserva un incremento selettivo della  $\beta$ -EP solo al dosaggio maggiore (1.0 mg/kg/day). Anche in combinazione con E2 questo progestinico non induce nessun cambiamento nei livelli cerebrali di  $\beta$ -EP, non influenzando la risposta delle aree cerebrali alla terapia estrogenica<sup>58</sup>. Il trattamento con DRSP induce un incremento in tutte le aree cerebrali considerate ad eccezione della corteccia parietale e del plasma, dimostrando un'importante azione sul sistema oppiatergico centrale. L'ampiezza dell'incremento di  $\beta$ -EP, soprattutto quando DRSP è somministrato al dosaggio maggiore, si estende anche al trattamento combinato con E2, dove si manifestano effetti differenti a seconda delle aree cerebrali. Nell'ipotalamo e nell'ippocampo, DRSP non influenza l'aumento della  $\beta$ -EP dovuto all'azione estrogenica. Nella neuroipofisi, come nel plasma, la terapia combinata (DRSP+E2) produce un effetto maggiore nei livelli di  $\beta$ -EP rispetto alla sola somministrazione di E2. P aumenta i livelli di  $\beta$ -EP a livello dell'ipotalamo, della neuroipofisi e del plasma, mentre in combinazione con E2, produce un ulteriore aumento dei livelli di  $\beta$ -EP rispetto al solo trattamento con E2 ad eccezione dell'ippocampo, dove P non porta nessuna modifica rispetto al trattamento con solo estrogeno<sup>59</sup>.

Nell'adenoipofisi, nessun dei progestinici considerati si è

Effetti di E2V, MP+E2V, MPA+E2V, DYG+E2V, DRSP+E2V, NOMAc+E2V sulla concentrazione di allopregnanolone a livello del lobo frontale, lobo parietale, ippocampo, ipotalamo, adenoipofisi, surrene, siero.

|                            | E2V | MP+E2V               | MPA+E2V            | DYG+E2V          | DRSP+E2V | NOMAc+E2V        |
|----------------------------|-----|----------------------|--------------------|------------------|----------|------------------|
| <b>Corteccia Frontale</b>  | ↑   | ▲<br>8 mg/kg/day     | ▲<br>0.2 mg/kg/day | ▲<br>1 mg/kg/day | —        | —                |
| <b>Corteccia Parietale</b> | ↑   | ▲<br>4-8 mg/kg/day   | ▲<br>0.2 mg/kg/day | —                | —        | —                |
| <b>Ippocampo</b>           | ↑   | ▲<br>8 mg/kg/day     | —                  | ▲<br>1 mg/kg/day | —        | ▲<br>1 mg/kg/day |
| <b>Ipotalamo</b>           | ↑   | ▲<br>8 mg/kg/day     | ▲<br>0.2 mg/kg/day | ▲<br>1 mg/kg/day | —        | ▲<br>1 mg/kg/day |
| <b>Adenoipofisi</b>        | ↑   | ▲<br>8 mg/kg/day     | ▲<br>0.2 mg/kg/day | —                | —        | ▲<br>1 mg/kg/day |
| <b>Surrene</b>             | =   | —                    | ▼<br>0.2 mg/kg/day | —                | —        | ▼<br>1 mg/kg/day |
| <b>Siero</b>               | ↑   | ▲<br>2-4-8 mg/kg/day | —                  | ▲<br>1 mg/kg/day | —        | —                |

Tabella 2

E2 (estradiol valerate) 0.05 mg/kg/die (vedi Ref. 54, 55, 56), MP (micronized progesterone) 2-4-8 mg/kg/die (ref 73), MPA (medroxyprogesterone acetate) 0.05-0.1-0.2 mg/kg/die (ref. 57), DYG (dydrogesterone) 0.2-0.6-1 mg/kg/die (ref 55), DRSP (drospirenone) 0.1-0.5-1 mg/kg/die (ref. 56), NOMAc (nomegestrol acetate) 0.05-0.1-0.2-0.5-1 mg/kg/die (ref 73). ▲: Incremento significativo verso E2; ▼: decremento significativo verso E2; —: Nessuna differenza rispetto a E2.

dimostrato attivo eccetto DRSP; infatti, DRSP inverte la riduzione dopo l'ovariectomia nell'ippocampo, nella corteccia frontale, nell'ipotalamo, nell'adenopofisi, nella neuroipofisi e nel plasma, dimostrando che l'effetto oppiatergico potrebbe essere dovuto alla combinazione dell'attività progestogenica, anti-mineralcorticoide e anti-androgenica della molecola. Infatti, riguardo all'attività anti-mineralcorticoide, è stato visto che il blocco recettoriale provocato dallo spironolattone, porta ad un incremento plasmatico di cortisolo mediato dall'ACTH e dalla  $\beta$ -EP<sup>87,88</sup>; quindi, la somiglianza strutturale di DRSP allo spironolattone, lascia supporre un simile meccanismo d'azione a livello del SNC. Inoltre non possiamo escludere che anche le proprietà anti-androgeniche di DRSP posano modulare

l'espressione ed il rilascio di  $\beta$ -EP.

Il trattamento con NOMAc incrementa la concentrazione di  $\beta$ -EP a livello dell'ippocampo e dell'ipotalamo se somministrato nei dosaggi più alti (0.5 e 1.0 mg/kg/day). In combinazione con E2, è stato visto un ulteriore incremento anche nell'adenopofisi, e nel plasma, suggerendo una marcata azione sinergica nella sensibilizzazione di determinate aree cerebrali. Inoltre, l'andamento dell'incremento della  $\beta$ -EP è dose-dipendente, aumentando in parallelo all'aumento del dosaggio di NOMAc. Possiamo quindi affermare che l'azione di NOMAc è specifica per il sistema limbico (ippocampo ed ipotalamo) e a livello periferico nel siero e nel plasma aumentando rispettivamente la concentrazione di AP e  $\beta$ -EP, lasciando ipotizzare

Effetti di MP, MPA, DYG, DRSP, NOMAc sulla concentrazione di beta-endorfina a livello di lobo frontale e parietale, ippocampo, ipotalamo, adenopofisi, neuroipofisi e plasma.

|                     | MP                   | MPA                | DYG             | DRSP                     | NOMAc                |
|---------------------|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|
| Corteccia Frontale  | =                    | =                  | =               | ↑<br>0.1-0.5-1mg/kg/day  | =                    |
| Corteccia Parietale | =                    | =                  | =               | =                        | =                    |
| Ippocampo           | =                    | ↓                  | =               | ↑<br>0.1-0.5-1mg/kg/day  | ↑<br>1 mg/kg/day     |
| Ipotalamo           | ↑<br>4-8 mg/kg/day   | =                  | ↑<br>1mg/kg/day | ↑<br>0.5-1 mg/kg/day     | ↑<br>0.5-1 mg/kg/day |
| Adenopofisi         | =                    | =                  | =               | ↑<br>0.1-0.5-1 mg/kg/day | =                    |
| Neuroipofisi        | ↑<br>8 mg/kg/day     | ↑<br>0.2 mg/kg/day | =               | ↑<br>1 mg/kg/day         | =                    |
| Plasma              | ↑<br>2-4-8 mg/kg/day | =                  | =               | ↑<br>0.5-1 mg/kg/day     | =                    |

Tabella 3

MP (progesterone micronizzato) 2-4-8 mg/kg/die (ref 73), MPA (medroxyprogesterone acetato) 0.05-0.1-0.2 mg/kg/die (ref. 57), DYG (dydrogesterone) 0.2-0.6-1 mg/kg/die (ref 55), DRSP (drospirenone) 0.1-0.5-1 mg/kg/die (ref. 56), NOMAc (nomegestrolacetato) 0.05-0.1-0.2-0.5-1 mg/kg/die (ref 73). =: nessuna differenza statistica rispetto a OVX; ↑: Incremento significativo rispetto a OVX; ↓: decremento significativo rispetto a OVX.

Effetti di E2V, MP+E2V, MPA+E2V, DYG+E2V, DRSP+E2V, NOMAc+E2V sulla concentrazione di beta-endorfina a livello del lobo frontale e parietale, ippocampo, ipotalamo, adenopofisi, neuroipofisi e plasma.

|                     | E2V | MP + E2V             | MPA + E2V          | DYG + E2V | DRSP + E2V       | NOMAc + E2V      |
|---------------------|-----|----------------------|--------------------|-----------|------------------|------------------|
| Corteccia Frontale  | ↑   | ▲<br>4-8 mg/kg/day   | -                  | -         | -                | -                |
| Corteccia Parietale | ↑   | ▲<br>4-8 mg/kg/day   | -                  | -         | -                | -                |
| Ippocampo           | ↑   | -                    | -                  | -         | -                | ▲<br>1 mg/kg/day |
| Ipotalamo           | ↑   | ▲<br>2-4-8 mg/kg/day | -                  | -         | -                | ▲<br>1 mg/kg/day |
| Adenopofisi         | ↑   | ▲<br>4-8 mg/kg/day   | ▲<br>0.2 mg/kg/day | -         | -                | ▲<br>1 mg/kg/day |
| Neuroipofisi        | ↑   | ▲<br>2-4-8 mg/kg/day | ▲<br>0.2 mg/kg/day | -         | ▲<br>1 mg/kg/day | -                |
| Plasma              | ↑   | ▲<br>8 mg/kg/day     | -                  | -         | ▲<br>1 mg/kg/day | ▲<br>1 mg/kg/day |

Tabella 4

E2 (estradiol valerate) 0.05 mg/kg/die (ref. 54-56), MP (micronized progesterone) 2-4-8 mg/kg/die (ref.73), MPA (medroxyprogesterone acetate) 0.05-0.1-0.2 mg/kg/die (ref.57), DYG (dydrogesterone) 0.2-0.6-1 mg/kg/die (ref.55), DRSP (drospirenone) 0.1-0.5-1 mg/kg/die (ref.56), NOMAc (nomegestrol acetate) 0.05-0.1-0.2-0.5-1 mg/kg/die (ref 73). ▲: Incremento significativo verso E2; ▼: decremento significativo verso E2; —: Nessuna differenza rispetto a E2.

che questo progestinico possa svolgere un ruolo nella regolazione dello stato cognitivo ed emotivo, e nell'omeostasi neuro-endocrina<sup>77</sup> (vedi tabelle 3 e 4).

#### CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

**I**l P svolge un ruolo critico in organi target extra-gonadici come il cervello. In modo simile i progestinici di sintesi si possono svolgere un ruolo centrale nella modulazione dell'attività cerebrale e nella risposta agli stimoli ambientali, influenzando sia le funzioni "riproduttive" sia quelle "non-riproduttive". Questi effetti derivano dalla diretta interazione delle molecole progestiniche sui rispettivi recettori a livello del SNC e del SNP, dal metabolismo nei metaboliti 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ - e dall'interazione con il sistema oppioide, che può spiegare l'importante influenza del P nella modulazione dell'affettività, dei processi cognitivi che condizionano la qualità di vita di ogni singola donna. Tuttavia, i meccanismi neuroattivi reclutati possono essere diversi fra le varie classi di progestinici, inducendo

quindi effetti diversi dal P naturale sia per potenza che per area cerebrale modulata.

Un numero crescente di studi traslazionali evidenzia come queste differenze possano modificare profondamente la risposta clinica alla somministrazione di diversi composti estro-progestinici in termini di funzione emozionale e cognitiva. Questi risultati, possono altresì spiegare i risultati contrastanti di alcuni trial clinici recentemente pubblicati. Tuttavia, anche se sempre più medici siano consapevoli delle differenze strutturali fra le varie classi di progestinici, la caratterizzazione dei loro effetti a livello cellulare e la conseguente risposta clinica non sono ancora sufficientemente caratterizzati.

È pertanto decisiva la conoscenza di aspetti molecolari, dell'attività recettoriale, delle modalità di trasmissione dei segnali ed il metabolismo dei singoli progestinici e quindi della specifica risposta biologica organo-specifica, sia per un utilizzo clinico più consapevole dei composti già a disposizione, che per la sintesi di nuove molecole.

#### [BIBLIOGRAFIA]

1. Schumacher M, Guennoun R, Ghoumari A, Massaad C, Robert F, El-Etr M, Akwa Y, Rajkowski K and Baulieu E-E. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocrine reviews* 2007; 28(4):387-439.
2. Mani S. Progesterin receptor subtypes in the brain: the known and the unknown. *Endocrinology* 2008; Jun 149(6):2750-2756.
3. Tsai M-J and O'Malley B-W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
4. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H and Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptors forms A and B. *EMBO J* 1990; 9:1603-1614.
5. Takimoto G-S, Tung L, Abdel H, Abel M-G, Sartorius C-A, Richer J-K, Jacobsen B-M, Bain D-L and Horwitz K-B. Functional properties of the N-terminal region of progesterone receptors and their mechanistic relationship to structure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85:209-219.
6. Dijkema R, Schoonen W-G, Teuwen R, van der Struik E, de Rie R-J, van der Kar B-A and Olijve W. Human progesterone receptor A and B isoforms in CHO cells. I. Stable transfection of receptor and receptor-responsive reporter genes: transcription modulation by (anti)progestagens. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998; 64:147-156.
7. Hovland A-R, Powell R-L, Takimoto G-S, Tung L and Horwitz K-B. An N-terminal inhibitory function, IF, suppresses transcription by the A-isoform but not the B-isoform of human progesterone receptors. *J Biol Chem*. 1998; 273:5455-5460.
8. Shyamala G, Yang X, Silberstein G, Barcellos H, Dale E. Transgenic mice carrying an imbalance in the native ratio of A to B forms of progesterone receptor exhibit developmental abnormalities in mammary glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:696-701.
9. Shyamala G, Yang X, Cardiff R-D, Dale E. Impact of progesterone receptor on cell-fate decisions during mammary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:3044-3049.
10. Wei L-L, Gonzales-Aller C, Wood W-M, Miller L-A, Horwitz K-B. 5'- heterogeneity in human progesterone receptor transcripts predicts a new amino-terminal truncated C-receptor and unique A-receptor messages. *Mol Endocrinol*. 1990; 4:1833-1840.
11. Wei LL, Hawkins P, Baker C, Norris B, Sheridan PL, Quinn PG. An amino-terminal truncated progesterone receptor isoform, PRc, enhances progestin-induced transcriptional activity. *Mol Endocrinol* 1996; 10:1379-1387.
12. Camacho-Arroyo I, Perez-Palacios G, Pasapera A-M and Cerbon M-A. Intracellular progesterone receptors are differentially regulated by sex steroid hormones in the hypothalamus and the cerebral cortex of the rabbit. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50:299-303.
13. Guerra-Araiza C, Coyoy-Salgado A and Camacho-Arroyo I. Sex differences in the regulation of progesterone receptor isoforms expression in the rat brain. *Brain Res Bull* 2002; 59:105-109.
14. Inoue T, Akahira J-I, Takeyama J, Suzuki T, Darnel AD, Kaneko C, Kurokawa Y, Satomi S, Sasano H. Spatial and topological distribution of progesterone receptor A and B isoforms during human development. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 182:83-89.
15. Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliuomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.



16. Camacho-Arroyo I, Guerra-Araiza C, Cerbon M-A. Progesterone receptor isoforms are differentially regulated by sex steroids in the rat forebrain. *Neuroreport* 1998; 9:3993-3996.
17. Guerra-Araiza C, Cerbon M-A, Morimoto S, Camacho-Arroyo I. Sex differences in the regulation of progesterone receptor isoforms expression in the rat brain during the estrous cycle. *Life Sci* 2000; 66:1743-1752.
18. Bethea C-L, Widmann A-A. Differential expression of progestins receptor isoforms in the hypothalamus, pituitary and endometrium of rhesus macaques. *Endocrinology* 1998; 139:677-687.
19. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo S-W. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* Apr-Jun 2006; 1(2):106-11. Epub 2006 Apr 1.
20. Trotter A, Bokelmann B, Sorgo W, Bechinger-Kornhuber D, Heinemann H, Schmücker G, Oesterle M, Köhntop B, Brisch KH, Pohlandt F. Follow-up examination at the age of 15 months of extremely preterm infants after postnatal estradiol and progesterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* Feb 2001;86(2):601-3.
21. Krebs C-J, Jarvis E-D, Chan J, Lydon J-P, Ogawa S, Pfaff D-W. A membrane-associated progesterone-binding protein, 25-Dx, is regulated by progesterone in brain regions involved in female reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12816-12821.
22. Labombarda F, Gonzalez S-L, Deniselle M-C, Vinson G-P, Schumacher M, De Nicola A-F and Guennoun R. Effects of injury and progesterone treatment on progesterone receptor and progesterone binding protein 25-Dx expression in the rat spinal cord. *J Neurochem* 2003; 87:902-913.
23. Phan V-L, Miyamoto Y, Nabeshima T and Maurice T. Age-related expression of 1 receptors and antidepressant efficacy of a selective agonist in the senescence-accelerated (SAM) mouse. *J Neurosci Res* 2005; 79:561-572.
24. Monnet F-P, Maurice T. The 1 protein as a target for the non-genomic effects of neuron(active)steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:93-118.
25. Monnet F-P, Mahé V, Robel P and Baulieu E-E. Neurosteroids, via receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3774-3778.
26. Debonnel G, Bergeron R, Monnet F-P, de Montigny C. Differential effects of ligands on the N-methyl-D-aspartate response in the CA1 and CA3 regions of the dorsal hippocampus: effect of mossy fiber lesioning. *Neuroscience* 1996; 71:977-987.
27. Lena C and Changeux J-P. Allosteric modulations of the nicotinic acetyl-choline receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16: 181-186.
28. Valera S, Ballivet M and Bertrand D. Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9949-9953.
29. Denner L-A, Weigel N-L, Maxwell B-L, Schrader W-T, O'Malley B-W. Regulation of progesterone receptor-mediated transcription by phosphorylation. *Science* 1990; 250: 1740-1743.
30. Gonzales-Vidal M-D, Cervera-Gaviria M, Ruelas R, Escobar A, Morali G, Cervantes M. Progesterone: protective effects on the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Arch Med Res* 1998; 29: 117-124.
31. Xu L, Sapolsky R-M, Giffard R-G. Differential sensitivity of murine astrocytes and neurons from different brain regions to injury. *Exp Neurol* 2001; 169: 416-424.
32. Goodman Y, Bruce A-J, Cheng B, Mattson M-P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem* May 1996; 66(5):1836-44.
33. Cervantes M, González-Vidal M-D, Ruelas R, Escobar A, Morali G. Neuroprotective effects of progesterone on damage elicited by acute global cerebral ischemia in neurons of the caudate nucleus. *Arch Med Res* Jan-Feb 2002; 33(1):6-14.
34. Roof R-L, Hoffman S-W and Stein D-G. Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats. *Mol Chem Neuropathol* .May 1997; 31(1):1-11.
35. Pettus E-H, Wright D-W, Stein D-G, Hoffman S-W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res* 2005; 1049, 112-119.
36. Melton L. What can sex hormones do for the damaged brain?. *The Lancet* Sept 8 2001; Vol 358.
37. Roof R-L, Duvdevani R, Stein D-G. Gender influences outcome of brain injury—progesterone plays a protective role. *Brain Res* 1993; 607:333-336.
38. Roof R-L, Duvdevani R, Braswell L, Stein D-G. Progesterone facilitates cognitive recovery and reduces secondary neuronal loss caused by cortical contusion injury in male rats. *Exp Neurol* 1994; 129:64-69.
39. Guo Q, Sayeed I, Baronne L-M, Hoffman S-W, Guennoun R, Stein D-G. Progesterone administration modulates AQP4 expression and edema after traumatic brain injury in male rats. *Exp Neurol* 2006; 198: 496-478.
40. Moorthy K, Yadav U-C, Siddiqui M-R, Mantha A-K, Basir S-F, Sharma D, Cowsik S-M, Baquer N-Z. Effect of hormone replacement therapy in normalizing age-related neuronal markers in different age groups of naturally menopausal rats. *Bio-gerontology* 2005; 6:345-356.
41. Alkayed N-J, Goto S, Sugo N, Joh H-D, Klaus J, Crain B-J, Bernard O, Traystman R-J, Hurn P-D. Estrogen and Bcl-2: gene induction and effect of transgene in experimental stroke. *J Neurosci* 2001; 21:7543-7550.
42. Irwin R-W, Yao J, Hamilton R-T, Cadenas E, Brinton R-D, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology* Jun 2008; 149(6):3167-75.
43. Pettus E-H, Wright D-W, Stein D-G, Hoffman S-W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res* 2005; 1049:112-119.

44. Gonzalez S-L, Labombarda F, Deniselle M-C, Mouguel A, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola A-F. Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94:143-149.
45. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani A-D, Luisi S, Genazzani A-R. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Rep* 2006; 1-9.
46. Peters A. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. *Prog Brain Res* 2002; 136: 455-465.
47. Ghoumari A-M, Ibanez C, el-Etr M, Leclerc P, Eychenne B, Baulieu E-E, Schumacher M. Progesterone and its metabolites increase myelin basic protein expression in organotypic slice cultures of rat cerebellum. *J Neurochem* 2003; 86: 848-859.
48. Yin X, Crawford T-O, Griffin J-W, Tu P, Lee V-M, Li C, Roder J, Trapp B-D. Myelin-associated glycoprotein is a myelin signal that modulates the caliber of myelinated axons. *J Neurosci* 1998; 18:1953-1962.
49. Wang M-D, Wahlström G, Bäckström T. The regional brain distribution of the neurosteroids pregnenolone and pregnenolone sulfate following intravenous infusion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 62: 299-306.
50. Baulieu E-E. Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol Cell* 1991; 71: 3-10.
51. Baulieu E-E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52:1-32.
52. Wolf O-T, Neumenm O, Helhammer D-H. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2363-2367.
53. Schumacher M, Coirini H, McEwen B-S. Regulation of high affinity GABAA receptors in the dorsal hippocampus by estradiol and progesterone. *Brain Res* 1989; 487: 178-184.
54. Genazzani A-R, Bernardi F, Stomati M, Monteleone P, Luisi S, Rubino S, Farzati A, Casarosa E, Luisi M, Petraglia F. Effects of estradiol and raloxifene analog on brain, adrenal and serum allopregnanolone content in fertile and ovariectomized female rats. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 162-170.
55. Palumbo M-A, Salvestrone C, Gallo R, Guo A-L, Genazzani A-D, Artini P-G, Petraglia F, Genazzani A-R. Allopregnanolone concentrations in hippocampus of prepubertal rats and female rats throughout estrous cycle. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 853-856.
56. Stomati M, Bersi C, Rubino S, Palumbo M, Comitini G, Genazzani A-D, Santuz M, Petraglia F, Genazzani A-R. Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1997; 15;28(2):127-35.
57. Genazzani A-R, Bernardi F, Pluchino N, Giretti M-S, Begliuomini S, Casarosa E, Luisi M, Kloosterboer H-J. Effect of tibolone administration on central and peripheral levels of allopregnanolone and beta-endorphin in female rats. *Menopause* 2006;13(1):57-64.
58. Pluchino N, Lenzi E, Casarosa E, Cela V, Begliuomini S, Ninni F, Freschi L, Luisi S, Genazzani A-R. Dihydroprogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril* May. 2008; 89(5 Suppl):1384-9.
59. Genazzani A-R, Pluchino N, Begliuomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L, Casarosa E, Luisi M. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007; 14(1):63-73.
60. Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliuomini S, Lenzi E, Puccetti S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani A-R Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006; 83 (5-6):348-59.
61. Genazzani A-R, Petraglia F, Bergamaschi M, Genazzani A-D, Facchinetti F and Volpe A. Progesterone and progestins modulate beta-endorphin concentrations in the hypothalamus and in the pituitary of castrated female rats. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1(1):61-9.
62. Genazzani A-R, Petraglia F, Cleva M, Brilli G, Mercuri N, De Ramundo B-M, Volpe A. Norgestimate increases pituitary and hypothalamic concentrations of immunoreactive beta-endorphin. *Contraception* 1989; 40(5) 605-13.
63. Bitran D, Purdy R-H, Kellogg C-K. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45:423-428.
64. Bitran D, Shiekh, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 171-177.
65. Frye C-A, Bayon L-E, Pursnani N-K, Purdy R-H. The neurosteroids, progesterone and 3alpha,5alpha-THP, enhance sexual motivation, receptivity, and proceptivity in female rats. *Brain Res* 1998; 808: 72-83.
66. Corpechot C, Young J, Calvel M, Wehrey C, Veltz J-N, Touyer G, Mouren M, Prasad V-V, Banner C, Sjoval J et al. Neurosteroids: 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology* 1993; 133: 1003-1009. .
67. Wiebe J-P, Kavaliers M. Analgesic effects of the putative FSH- suppressing gonadal steroid, 3{alpha}-hydroxy-4-pregnen-20-one: possible modes of action. *Brain Research* 1988; 461 150-157.
68. Stanczyk F-Z. All progestins are not created equal *Steroid*. 2003; 68: 879-890.
69. Nilsen J, Brinton R-D. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10506-10511.
70. Morali G, Lemus A-E, Munguia R, Garcia G-A, Grillasca I, Perez-Palacios G. Hormone-like behavioral effects of levonorgestrel and its metabolites in the male rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 73:951-961.

71. Garcia-Becerra R, Borja-Cacho E, Cooney A-J, Jackson K-J, Lemus A-E, Perez-Palacios G, Larrea F. The intrinsic transcriptional estrogenic activity of a non-phenolic derivative of levonorgestrel is mediated via the estrogen receptor-. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 82:333-341.
72. Winneker R-C, Bitran D, Zhang Z. The preclinical biology of a new potent and selective progestin: trimegestone. *Steroids* 2003; 68:915-920.
73. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12 (2): 169-78.
74. Genazzani A-R, Petraglia F, Bernardi F, Casarosa E, Salvestrone C, Tonetti A, Nappi RE, Luisi S, Palumbo M, Purdy R-H, Luisi M. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (6) 2099-103.
75. Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, Ceccarelli C; Genazzani A-R. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(1): 65-77.
76. Pluchino N, Genazzani A-D, Bernardi F, Casarosa E, Pieri M, Palumbo M, Picciarelli G, Gabbanini M, Luisi M, Genazzani A-R. Tibolone, transdermal estradiol or oral estrogen-progestin therapies: effects on circulating allopregnanolone, cortisol and dehydroepiandrosterone levels. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(3):144-9.
77. Lenzi E, Pluchino N, Begliuomini S, Ninni F, Freschi L, Centofanti M, Casarosa E, Luisi S, Valentino V, Luisi M, Genazzani A-R. Effects of norgestrel acetate administration on central and peripheral beta-endorphin and allopregnanolone in ovx rats. *Journnaol of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2008; 110: 67-75.
78. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 223-230.
79. Yu W-H. Survival of motoneurons following axotomy is enhanced by lactation or by progesterone treatment. *Brain Res* 1989; 491: 379-382.
80. Etgen A-M and Karkanias G-B. Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 603-610.
81. Argiolas A. Neuropeptides and sexual behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1127-1142.
82. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *Journal of Endocrinology* 2005;186:411-427.
83. Wardlaw S-L, Wehrenberg W-B, Ferin M, Antunes J-L, Frantz A-G. Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 877-881.
84. Fox S-R, Harlan R-E, Shivers B-D, Pfaff D-W. Chemical characterization of neuroendocrine targets for progesterone in the female rat brain and pituitary. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 276-283.
85. Aleem F-A, McIntosh T. Menopausal syndrome: plasma levels of beta-endorphin in postmenopausal women using a specific radioimmunoassay. *Maturitas* 1985; 13: 76-84.
86. Dufourny L, Caraty A, Clarke I-J, Robinson J-E, Skinner D-C. Progesterone-receptive beta-endorphin and dynorphin B neurons in the arcuate nucleus project to regions of high gonadotropin-releasing hormone neuron density in the ovine pre-optic area. *Neuroendocrinology* 2005; 81 pp. 139-149.
87. Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla G-K, Holsboer F. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:513-518.
88. Young E-A, Lopez J-F, Murphy-Weinberg V, Watson S-J, Akil H. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3339-3345.

# Complicanze Mediche dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA)

Giampaolo Barone  
U.O.C. MEDICINA E REUMATOLOGIA "A. COSCO"  
AZIENDA OSPEDALIERA COSENZA

## INTRODUZIONE

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) sono un gruppo di malattie caratterizzate da una anormalità dell'attitudine ad alimentarsi riconducibile ad un disordine affettivo dovuto alla dispercezione della propria immagine corporea<sup>1</sup>. L'alterata valutazione del proprio soma percepito come grasso anche a dispetto di un body mass index (BMI = kg/m<sup>2</sup>) normale o basso, non armonico o comunque tale da non essere accettato socialmente, determina un alterato rapporto con il cibo spesso tale da compromettere la possibilità di consumare opportunamente ed in maniera normale ogni pasto<sup>2</sup>. L'alimentazione, o meglio la necessità di perdere peso, può assumere le caratteristiche di un comportamento compulsivo ossessivo e ritualistico tale da compromettere la qualità della vita ed i rapporti sociali, configurandosi come una vera e propria malattia psichiatrica, che rientra nei criteri diagnostici del DSM IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) Revisione del 2000<sup>2,3</sup>.

Quest'ultimo classifica i DCA in tre forme principali:

- I. L'anoressia nervosa (AN), che a sua volta comprende una forma di tipo restrittivo, ed una forma di tipo bulimico purgativo caratterizzata da iperalimentazione compulsiva seguita da condotte di eliminazione (vomito autoindotto o abuso di lassativi o diuretici). Le pazienti affette hanno un BMI di solito <17,5.
- II. La bulimia nervosa (BN), a sua volta distinta in una forma caratterizzata da condotte di eliminazione, ed in una forma in cui queste ultime vengono sostituite da fasi prolungate di digiuno e/o da iperattività fisica atte a smaltire le calorie incamerate. Le pazienti affette hanno un BMI spesso normale (18,5 – 24,9). Raramente presentano un lieve sottopeso o sovrappeso.
- III. Disturbi non altrimenti specificati (EDNOS) tra cui il disturbo da alimentazione incontrollata (BED) in cui la mancanza dei comportamenti compensatori tipici di AN e BN porta ad una condizione di obesità.

## CARATTERISTICHE ED INQUADRAMENTO CLINICO

I DCA coinvolgono prevalentemente il sesso femminile (solo un caso su dieci di AN riguarda i soggetti maschi) con profonde e drammatiche conseguenze sul benessere delle donne e dei propri figli se si considera che la mortalità legata alle malattie di questo gruppo è più alta che nella depressione maggiore ed è quindi la più alta tra le malattie psichiatriche<sup>1</sup>.

Il rischio di morte, elevato sia nelle fasi acute che nella cronicizzazione dei DCA (5 – 15 % dei casi), è correlabile alle complicanze del vomito e dell'abuso di diuretici e o di lassativi, alle complicanze della denutrizione, al suicidio<sup>5-7</sup>.

Per quanto più specificatamente attiene alla branca specialistica ostetrico ginecologica, le pazienti affette da DCA si rivolgono allo specialista per alterazioni del ciclo mestruale, l'amenorrea primaria è ritenuta uno dei quattro criteri nella diagnosi di AN, o in quanto manifestano alterazioni della sfera sessuale o hanno avuto gravidanze caratterizzate da aborti spontanei, parti pretermine o parti a termine con basso peso alla nascita<sup>4,8-10</sup>.

Se consideriamo che il novanta per cento dei DCA si sviluppano in donne per il resto sane prima dei 25 anni, si comprende facilmente come spesso gli ostetrico-ginecologi siano i primi specialisti consultati da questa tipologia di pazienti, abituate a rivolgersi, in questa fascia di età, soprattutto a loro piuttosto che all'internista o al cardiologo<sup>4</sup>. È necessario, pertanto, che essi abbiano una appropriata conoscenza dei DCA ed imparino a sospettarli nelle loro pazienti, trattandosi di un gruppo di malattie potenzialmente letali che richiede una precoce diagnosi ed un approccio multidisciplinare che va immediatamente attivato avviando le pazienti presso centri qualificati, considerati anche i rischi legati alle inappropriate terapie di rialimentazione<sup>11,12</sup>. Non ultimo il rischio di trattare inappropriatamente una amenorrea primaria in un soggetto anoressico o di intervenire inavvertitamente per far concepire donne con DCA contribuendo ai rischi materni e fetali della gravidanza così indotta<sup>4</sup>. Da qui la raccomandazione di valutare personalmente e con attenzione lo stato nutrizionale delle pazienti con amenorrea primaria misurando accuratamente peso ed altezza a pazienti completamente svestite.

Un BMI inferiore a 17,5 deve creare allarme e far porre



un forte sospetto di DCA, anche in considerazione del fatto che gli altri criteri diagnostici di queste malattie non sono per niente oggettivi e le pazienti faranno di tutto per nascondere i loro problemi psicologici ed i loro comportamenti. Sarà opportuno valutare in queste pazienti la PA, la frequenza cardiaca e la temperatura corporea nel corso della visita per una ulteriore conferma del sospetto diagnostico.

#### LE COMPLICANZE MEDICHE DEI DCA

**L**e complicanze mediche dei DCA si manifestano a carico di diversi organi ed apparati, con gradi di compromissione correlabili alla gravità ed alla durata della malattia. Non sempre sono reversibili con il recupero ponderale, dal momento che alcuni organi ed apparati subiscono danni definitivi per la denutrizione od in conseguenza delle pratiche messe in atto per eliminare il cibo o perdere peso. Le caratteristiche cliniche e le complicanze più comuni dei DCA sono riassunte nella tabella 1. Danni irreversibili subiscono l'osso, lo smalto dei denti, il fegato ed il rene<sup>1,13-16</sup>.

#### I SEGNI ED I SINTOMI CLINICI DEL DCA

**L**a quasi totalità delle pazienti affette da AN hanno una bassa temperatura corporea, capelli secchi e fragili e sviluppano un irsutismo caratterizzato da una diffusa lanugine. Frequente un colorito giallastro, particolarmente evidente a carico della superficie palmare delle mani, dovuto ad accumulo di caroteni. La funzione tiroidea è caratterizzata da deficit della conversione periferica della fT4 in fT3 da parte della 5'-deiodinasi, di solito senza gravi effetti metabolici. Tale situazione è caratteristica di tutte gli stati di denutrizione

Gli squilibri idro-elettrolitici possono essere dovuti al digiuno, al vomito od all'uso di diuretici e lassativi. Complicano l'AN con condotte di eliminazione e la BN. Sono frequenti

l'ipopotassiemia e l'iposodiemia (si manifestano in circa il 20% delle pazienti) e l'ipocloremia con quadri metabolici associati di alcalosi e chetonuria, danni muscolari e renali dovuti all'ipopotassiemia, deposizione di calcoli renali<sup>13,14</sup>. Sono possibili quadri di insufficienza renale<sup>17</sup>. I sintomi correlati alla bassa osmolarità plasmatica con emodiluizione (edemi declivi, vertigini, debolezza muscolare, spasmi muscolari, apatia fino al torpore psichico) possono essere più gravi quando le pratiche di eliminazione (assunzione di ingenti quantità di liquidi e successiva induzione del vomito) creino un repentino cambiamento dell'equilibrio idro-elettrolitico con comparsa di tremori muscolari e tachicardia fino ad aritmie cardiache anche gravi (dalla tachicardia sinusale alla fibrillazione ventricolare)<sup>17</sup>.

A carico dell'apparato gastrointestinale, soprattutto nelle pazienti affette da BN, sono frequenti esofagite e gastrite caratterizzate da sintomatologia dispeptica, pirosi o dolore epigastrico, rigurgito<sup>18</sup>. Può seguire ad una ingestione incontrollata di cibo la paralisi gastrica con distensione del viscere che non riesce a svuotarsi (situazione che richiede osservazione in ambiente ospedaliero per eventuali manovre di svuotamento). Rare ma drammatiche la lacerazione della parete gastrica e la rottura dell'esofago, le cui pareti hanno subito cronicamente il danno rappresentato dal passaggio dei succhi gastrici acidi<sup>19,20</sup>. Sono descritti in letteratura anche casi di morte improvvisa dovute a distensione gastrica senza rottura del viscere. L'ematemesi deve creare un allarme immediato con ricorso al gastroenterologo.

Nelle pazienti in cui si sospetti la BN va sempre ricercata la caratteristica erosione dello smalto dentario nella parte interna dei denti frontali, causato dal contatto con i succhi gastrici ed aggravato dal frequente uso dello spazzolino nel tentativo di eliminare e nascondere ai familiari ogni segno riconducibile al vomito<sup>21</sup>. Il frequente vomito autoindotto può

#### ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE (MODIFICATO DA FOSTER DW, 1985)

|                                         | Anoressia Nervosa                 | Bulimia       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| <b>Sesso prevalente</b>                 | Femminile                         | Femminile     |
| <b>Metodo di controllo del peso</b>     | Riduzione dell'apporto alimentare | Vomito        |
| <b>Ingestione incontrollata di cibo</b> | Rara                              | Costante      |
| <b>Peso al momento della diagnosi</b>   | Marcatamente ridotto              | Quasi normale |
| <b>Esercizio fisico ritualizzato</b>    | Comune                            | Raro          |
| <b>Amenorrea</b>                        | Circa il 100%                     | Circa il 50%  |
| <b>Comportamento antisociale</b>        | Raro                              | Frequente     |
| <b>Alterazioni cardiovascolari</b>      | Comuni                            | Rare          |
| <b>Bradycardia</b>                      |                                   |               |
| <b>Ipotensione</b>                      |                                   |               |
| <b>Alterazioni cutanee</b>              | Costanti                          | Rare          |
| <b>Irsutismo</b>                        |                                   |               |
| <b>Disidratazione</b>                   |                                   |               |
| <b>Carotenemia</b>                      |                                   |               |
| <b>Ipotermia</b>                        | Costante                          | Rara          |
| <b>Edemi</b>                            | +/-                               | +/-           |
| <b>Ipotassiemia</b>                     | Frequente                         | Frequente     |
| <b>Aritmie cardiache</b>                | Frequenti                         | Frequenti     |
| <b>Aspirazione contenuto gastrico</b>   | Rara                              | Frequente     |
| <b>Lacerazioni esofagee o gastriche</b> | Assenti                           | Possibili     |

Tabella 1 - Alterazioni del comportamento alimentare (modificato da Foster DW, 1985).

anche determinare la tumefazione delle ghiandole salivari maggiori, specie delle parotidi, sia per l'aumentata secrezione di saliva, sia per la frequente ostruzione dei dotti salivari per deposizione di calcoli<sup>22</sup>. Con meccanismi non del tutto chiariti, è possibile l'instaurarsi di una pancreatite acuta, più rara ma estremamente più grave<sup>23,24</sup>.

A livello epatico la cronica carenza di proteine alimentari è causa di vari gradi di compromissione del parenchima, che vanno dalla steatosi, con rialzo delle sole ALT, fino ad un vero e proprio quadro di steatoepatite<sup>13,15</sup>.

A livello scheletrico la cronica denutrizione condiziona uno scarso apporto proteico, vitaminico e di sali minerali e la diminuzione dei livelli di estrogeni conseguente all'amenorrea creano una situazione di grave depauperamento dell'osso, impoverito sia nella matrice proteica che nella parte mineralizzata con riscontro, nelle pazienti anoressiche, di osteopenia in oltre il 51% dei soggetti (z score < -1 nel 41% e < -2 nell'11% delle pazienti con AN), osteoporosi nel 34% con la possibilità di essere soggette a fratture spontanee nel 30% dei casi<sup>13,14,25</sup>.

La sideropenia e l'anemia ferrocarenziale colpiscono circa un terzo delle adolescenti anoressiche dopo il menarca. La contrazione del volume circolante e le ridotte perdite di emoglobina secondarie all'amenorrea aumentano i depositi di ferro e limitano in qualche modo l'aggravarsi dell'anemia, sostenuta da una parziale atrofia del midollo osseo<sup>26</sup>. In circa il 50% delle pazienti anoressiche è osservabile infatti la metaplasia gelatinosa del midollo osseo che ha come conseguenza anche una leucopenia in circa il 30% delle pazienti. La lieve neutropenia caratteristica non sembra condizionare una maggiore suscettibilità alle infezioni. Le anomalie riscontrate nell'emocromo non sono predittive della severità dell'atrofia midollare, tuttavia le alterazioni ematologiche midollari e periferiche sono rapidamente reversibili con la ripresa dell'alimentazione ed il recupero ponderale<sup>13,14,27</sup>. Molti dati della letteratura suggeriscono un'associazione tra morte improvvisa e prolungamento dell'intervallo QT nelle pazienti affette da AN<sup>28-30</sup>. Ma l'incidenza e le conseguenze cliniche delle anomalie cardiache riscontrate nelle pazienti anoressiche restano controverse<sup>31-33</sup>. Oltre il 40% delle pazienti mostra bradicardia che è stata messa in relazione ad una disfunzione autonoma con iperattività vagale da aumento di sensibilità recettoriale colinergica. Il 16% delle pazienti anoressiche è anche fortemente ipoteso. Ciò è dovuto alla bassa gittata cardiaca secondaria a diminuzione della volemia. In tali pazienti si osserva l'aumento compensatorio delle resistenze periferiche<sup>34,35</sup>. La bassa gittata e la sofferenza del muscolo cardiaco legata alla denutrizione ed ai disordini elettrolitici determinano ipotrofia cardiaca che può essere evidenziata all'ecocardiografia. All'ecocardiografia si osservano significative riduzioni dei diametri tele diastolico e tele sistolico del ventricolo sinistro, della massa del ventricolo sinistro, dell'indice di massa ventricolare sinistro e delle frazioni di accorciamento e di eiezione<sup>29,36</sup>.

Una recente metanalisi di tutti i lavori in lingua inglese, pubblicati dal 1994 al 2005, ha evidenziato come la bradicardia delle pazienti anoressiche correli più con la durata della malattia che con il basso BMI e che l'intervallo QT elettrocardiografico corretto per la frequenza cardiaca (QTc) delle pazienti anoressiche rientri nell'ambito del range di normalità anche se

significativamente più lungo che in una popolazione di controllo. Tutte le anomalie cardiache sembrano reversibili dopo opportuna rialimentazione e recupero del peso<sup>29-31</sup>.

Esistono numerose evidenze, in letteratura, circa l'occorrenza di prollasso mitralico in pazienti con DCA anche se non è stato identificato un sicuro movente eziopatogenetico, se non l'ipotrofia cardiaca caratteristica in queste pazienti con riduzione degli spessori parietali e dei volumi delle camere cardiache, chiaramente indicizzate alla massa corporea. Il prollasso originerebbe dalla sproporzione tra il ventricolo sinistro, ridotto nei suoi diametri e nei suoi volumi e l'apparato valvolare mitralico, costituito per massima parte da tessuti fibrosi, poco influenzati dalla marcata inanizione, e che quindi diventerebbe "ridondante" e sproporzionato rispetto alle due camere che dovrebbe separare "a tenuta" durante la sistole. Quindi l'insufficienza valvolare secondaria sarebbe "funzionale", come dimostra la scomparsa dei sintomi e dei segni clinici di prollasso nella maggior parte delle pazienti anoressiche che recuperano il peso. Restano le conseguenze emodinamiche e sul ritmo cardiaco (il prollasso della mitrale è di per sé condizione aritmogena e che espone a sincopi) che si sommano alle alterazioni del QT ed ai disordini elettrolitici tipici dei DCA ad aumentare il rischio di aritmie potenzialmente fatali. In pratica le pazienti affette da AN e BM sembrano più esposte al rischio di morte improvvisa da prolungamento del QT ed aritmie ventricolari soprattutto in relazione ad episodi di severa ipopotassiemia<sup>5,33</sup>. Anche una inappropriata rialimentazione (refeeding syndrome), che determina ipofosfatemia, può esporre al rischio di aritmie, tachicardia, scompenso cardiaco congestizio e morte improvvisa<sup>29,30</sup>. Allo stesso modo, la rapida correzione dell'iponatremia, frequente nelle pazienti anoressiche per esagerata ingestione di acqua o abuso di diuretici, rischia di causare la miololisi delle cellule pontine<sup>37</sup>. Il trattamento dietetico dei DCA e la correzione degli squilibri metabolici ed idroelettrolitici va affrontato da personale esperto e dedicato. Di fronte ad una paziente con amenorrea (di almeno tre-quattro mesi) il "ginecologo/medico" dovrà innanzitutto raccogliere un'anamnesi accurata cercando informazioni su eventuale eccessiva preoccupazione della paziente per il proprio peso con l'adozione di restrizioni dietetiche od eventuali comportamenti sproporzionati. Dovrà parimenti essere indagata eventuale storia di episodi lipotimici o di fratture ossee sproporzionate al trauma.

Nell'esame obiettivo sono di molta importanza la valutazione del peso della paziente completamente svestita e calcolo del BMI, la valutazione della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea. È importante la ricerca di eventuali erosioni dello smalto a carico degli incisivi. È sempre utile e conveniente far fare degli esami di laboratorio di primo livello: emocromo, valutazione della funzionalità renale e degli elettroliti (creatinina, azotemia, uricemia, sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo), quadro siero proteico, transaminasi, fosfatasi alcalina, LDH, CPK, mioglobina, sideremia, ferritina, transferrina, oltre che valutazione della funzionalità tiroidea (TSH, FT3, FT4), ed ovviamente delle gonadotropine e degli ormoni sessuali.

Se il BMI inferiore a 17.5 e se l'anamnesi è positiva per lipotimie o sincopi o fratture patologiche si rendono necessari: elettrocardiogramma, ecocardiogramma, densitometria ossea, valutazione psichiatrica e cardiologica. Se i disturbi del comportamento alimentare durano da più di un anno e la perdita

di peso stimabile supera il 25 % del peso iniziale, se presenti complicanze mediche importanti, soprattutto squilibri elettrolitici, pensare ad un ricovero ospedaliero per riabilitazione nutrizionale in quanto la paziente non è gestibile ambulatorialmente. In pazienti selezionate, in cui la perdita di peso non è stata importante ed il disturbo non è troppo datato, in assenza di complicanze mediche, di motivazione a cambiare il proprio comportamento alimentare ed in presenza di un ambiente familiare adeguato può essere tentato un trattamento ambulatoriale che sarà necessariamente multidisciplinare prevedendo anche l'intervento di un internista, di uno psichiatra e di un dietologo. Spesso sarà necessario un intervento farmacologico se a 12-16 settimane non si osservano significativi cambiamenti è raccomandabile comunque l'ospedalizzazione, in quanto le

complicanze correlano con la durata della malattia.

In conclusione il quadro del DCA è molto più serio, complesso e pericoloso per le ricadute che sia a breve ma, il più delle volte, a lungo termine si vengono a realizzare. Il DCA induce una sorta di stress funzionale di compenso in tutto l'organismo in una prima fase che poi si tramuta in uno stress fisio-patologico in un secondo momento, durante il quale tutti gli organi e/o apparati/tessuti coinvolti soffrono per "usura" da mal uso. Sapere e conoscere cosa siano i DCA significa saper leggere i segni clinici ed i sintomi della paziente (anche quelli non segnalati dalla stessa paziente) per poi sapere intervenire per prevenire ed impedire danni gravi, spesso irreversibili, che possono, come abbiamo visto, generare una vera e propria patologia, anche grave.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Borsello O., Mazzetti di Pietralata M. Le complicanze mediche dei disturbi del comportamento alimentare. CIC edizioni internazionali Roma, 2003
2. Nicholls D, Bryant-Waugh R. Eating disorders of infancy and childhood: definition, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2009; 18:17-30.
3. Eddy KT, Le Grange D, Crosby RD, Hoste RR, Doyle AC, Smith A, Herzog DB. Diagnostic classification of eating disorders in children and adolescents: how does DSM-IV-TR compare the to empirically-derived categories? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49:277-87.
4. Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynaecologic patient population. *Obstet Gynecol*. 2009; 11:1353-67.
5. Missliwetz J, Allinger A, Risser D. Sudden death caused by anorexia nervosa. *Beitr Gerichtl Med*. 1991; 49:343-52.
6. Vannacci A, Baronti R, Masini E, Raval di C, Ricca V. Anorexia nervosa and the risk of sudden death. *Am J Med*, 2002; 112:327-8.
7. Backmund H, Mai N, Gerlinghoff M. Life-threatening complications and death in anorexia nervosa. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1990; 141:419-28.
8. Vyver E, Steinegger C, Katzman DK. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135:253-64.
9. Resch M, Szendei G. Gynecologic and obstetric complications in eating disorders. *Orv Hetil*. 2002; 143:1529-32.
10. Leddy MA, Jones C, Morgan MA, Schulkin J. Eating disorders and obstetric-gynecologic care. *J Womens Health*. 2009; 18:1395-401.
11. Gentile MG, Pastorelli P, Ciceri R, Manna GM, Collimediaglia S. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr*. 2010.
12. Kasay M, Okajima Y, Takano E, Kato S. Anorexia nervosa with refeeding syndrome: prevention and treatment of RS. *Seishin Ahinkeigaku Zasshi*. 2009; 111:388-97.
13. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Internal Med*. 2005; 165:561-6.
14. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, Herzog DB, Klibanski A. Effects of anorexia nervosa on clinical, haematological, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics* 2004. 114; 1574-83.
15. Sakada M, Tanaka A, Ohta D, Takayanagi M, Kodama T, Suzuki K, Inoue K, Fujita Y, Maruyama M. Severe steatosis resulted from anorexia nervosa leading to fatal hepatic failure. *J Gastroenterol*. 2006; 41:714-5.
16. Mitan LA. Eating disorders in adolescent girls. *Curr Womens Health Rep*. 2002; 2:464-7.
17. Luthra M, Davids MR, Shafiee MA, Halperin ML. Anorexia nervosa and chronic renal insufficiency: a prescription for disaster. *QJM*. 2004; 97:167-78.
18. Haller E. Eating disorders. A review and update. *West J Med*. 1992; 157:658-62.
19. Arie E, Uri G, Bickel A. Acute gastric dilatation, necrosis and perforation complicating restrictive-type anorexia nervosa. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:985-7.
20. Watanabe S, Tarazawa K, Asari M, Matsubara K, Shiono H, Shimizu K. An autopsy case of sudden death due to acute gastric dilatation without rupture. *Forensic Sci Int*. 2008; 180; e6-e10.
21. Lo Russo, Campisi G, Di Fede O, Di Liberto C, Panzarella V, Lo Muzio L. Oral manifestations of eating disorders: a critical review. *Oral Dis*. 2008; 14:479-84.

22. Bozzato A, Burger P, Zenk J, Uter W, Iro H. Salivary gland biometry in female patients with eating disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265:1095-102.
23. Park JH, Lee TH, Cheon SL, Sun JH, Choi IK, Kim YS, Choi YW, Kang YW. Severe acute liver and pancreas damage in anorexia nervosa. *Korean J Gastroenterol.* 2009; 54:257-60
24. Morris LG, Stephenson KE, Herring S, Marti JL. Recurrent acute pancreatitis in anorexia and bulimia. *JOP.* 2004; 5: 231-4.
25. Ecklund K, Vajapeyam S, Feldman HA, Buzney CD, Mulkern RV, Kleinman PK, Rosen CJ, Gordon CM. Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2009; 4:1120-6.
26. Kennedy A, Kohn M, Lammi A, Clarke S. Iron status and hematological changes in adolescent female inpatients with anorexia nervosa. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40:430-2.
27. Hütter G, Ganepola S, Hofman WK. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2009; 42:293-300.
28. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev.* 2006; 14: 227-31.
29. Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, Moreno LA, Pérez-González JM, Bueno M. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr.* 2005; 164:383-6.
30. Ulger Z, Gürses D, orzurek AR, Arıkan C, Levent E, Aydoğdu S. Follow-up of cardiac abnormalities in female adolescents with anorexia nervosa after refeeding. *Acta Cardiol.* 2006; 61:43-9.
31. Lesinskiene S, Barkus A, Ranceva N, Dembinskas A. A meta-analysis of heart rate and QT interval alteration in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 2008; 9:86-91.
32. Macias-Robles MD, Perz-Clemente AM, Maciá-Bobes C, Alvarez-Rueda MA, Pozo-Nuevo S. Prolonged QT in a man with anorexia nervosa. *Int Arch Med.* 2009; 31:23.
33. Facchini M, Sala L, Malfatto G, Bragato R, Redaelli G, Invitti C. Low-K<sup>+</sup> dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol.* 2006; 106: 170-6.
34. Green MA, Hallengren JJ, Davids CM, Riopel CM, Skaggs AK. An association between eating disorder behaviours and autonomic dysfunction in a nonclinical population. A pilot study. *Appetite.* 2009; 53: 139-42.
35. Ishizawa T, Yoshiuchi K, Takimoto Y, Yamamoto Y, Akabayashi A. Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 2008; 70:695-700.
36. Galletta F, Franzoni F, Cupisti A, Morelli E, Santoro G, Pentimone F. Early detection of cardiac dysfunction in patient with anorexia nervosa by tissue Doppler imaging. *Int J Cardiol.* 2005; 11:33-7.
37. Amann B, Schäfer M, Sterr A, Arnold S, Grunze H. Central pontine myelinolysis in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001; 30:462-6.



# Approccio clinico, diagnostico e terapeutico alla donna obesa

Silvia Martinelli, Ferruccio Santini

DIPARTIMENTO DI ENDOCRINOLOGIA E RENE. AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

## INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'obesità come una condizione cronica, caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute.

Si tratta di una condizione ad elevata incidenza e ad eziologia multifattoriale, accompagnata da un aumento del rischio di morbidità e mortalità, con una prevalenza in costante aumento in tutte le fasce d'età, tanto da giustificare il termine di "epidemia". Si calcola che circa un sesto della popolazione mondiale sia affetta da sovrappeso o obesità. Dati recenti indicano negli Stati Uniti una prevalenza di obesità nella popolazione adulta del 32.2% nel sesso maschile e del 35.5% nel sesso femminile<sup>1</sup>. La prevalenza di questa condizione è in aumento anche nei paesi in via di sviluppo, in relazione con rapido il cambiamento delle abitudini di vita. Particolarmente preoccupante è l'aumento dell'incidenza dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti in quanto prelude ad un'ulteriore espansione della pandemia nei prossimi decenni.

In Italia 1 donna su 3 è sovrappeso o obesa<sup>2</sup>. Il fenomeno si distribuisce diversamente sul territorio, seguendo un gradiente Sud-Nord, con una prevalenza maggiore nelle regioni meridionali (11,5%) rispetto a quelle settentrionali (9,2%)<sup>3</sup>. Numerosi studi che hanno esaminato l'associazione tra l'obesità e rischio di morte hanno dimostrato come, più che la semplice classificazione in base all'indice di massa corporeo, il fattore predittivo determinante sia rappresentato dall'accumulo addominale dell'adipe, misurabile con la circonferenza vita. A questo proposito è utile sottolineare come, dal punto di vista della localizzazione dell'adipe, si distinguono due modelli di obesità: da un lato la distribuzione periferica o ginoide, caratteristica della donna in età fertile, in cui il rapporto tra circonferenza vita e fianchi è a favore di quest'ultimo e che dal punto di vista metabolico si accompagna ad un normale profilo lipidico e glucidico. Dall'altra parte troviamo l'obesità centrale o androide, caratterizzata da un incremento della circonferenza della vita, caratteristico dell'uomo e della donna nel periodo post menopausale. Questo tipo di obesità è accompagnato da alterazioni importanti del profilo glucidico, con insulino-resistenza e/o diabete mellito e alterato profilo lipidico, con un aumento del rischio cardio-metabolico. Esiste infatti una relazione diretta tra incremento della circonfe-

renza vita (CV) e rischio cardiovascolare e questa relazione viene mantenuta anche negli individui normopeso, particolarmente nel sesso femminile<sup>4,5</sup>.

Il motivo per cui in alcune donne, in particolare dopo la menopausa, l'accumulo di tessuto adiposo avvenga in maniera preferenziale a livello addominale non è completamente chiarito. Quello che è evidente è tuttavia una differenza tra le due sedi di localizzazione anche dal punto di vista strutturale; gli adipociti che si accumulano a livello gluteofemorale nell'obesità ginoide hanno dimensioni inferiori e una maggior sensibilità all'insulina; esiste inoltre una maggior densità di recettori estrogenici che, stimolati, favoriscono l'accumulo adiposo. Al contrario gli adipociti del tessuto adiposo centrale sono maggiormente responsivi allo stimolo androgenico e producono in quantità maggiore adipocitochine pro-infiammatorie che vengono drenate direttamente dal circolo portale a livello epatico. La diversa risposta del tessuto adiposo in relazione alla sua localizzazione a uno stimolo ormonale estrogenico o androgenico potrebbe essere una delle cause della diversa distribuzione ei due sessi e nella diverse fasi della vita della donna (Fig 1)<sup>6</sup>.

Lo studio INTERHEART, condotto allo scopo di valutare l'incidenza di infarto del miocardio in una popolazione di 27.000 soggetti obesi, ha mostrato un'associazione modesta tra la circonferenza vita e il rischio di infarto, che è correlato in maniera assai più significativa con il rapporto vita-fianchi<sup>7</sup>. In uno studio condotto su una popolazione di 163 donne obese italiane nella quale è stato calcolato il rischio cardiovascolare secondo 2 diversi algoritmi (Framingham e Progetto Cuore) il rapporto vita-fianchi, tra i vari parametri antropometrici, risultava il miglior indicatore di rischio e mortalità a indicare come la distribuzione del tessuto adiposo, più che la quantità di massa adiposa, sia da mettere in relazione con le complicanze cardiovascolari correlate all'obesità<sup>8</sup>. È stato ipotizzato che l'accumulo di tessuto sottocutaneo protegga gli altri tessuti dall'iperafflusso di lipidi e di conseguenza dalla lipotossicità<sup>9</sup>. Le alterazioni metaboliche tipiche dell'obesità viscerale si manifestano infatti anche in condizioni in cui si verifica la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo, come nell'ipercortisolismo o nella lipodistrofia<sup>10</sup>.

Il tessuto adiposo nel sesso femminile ricopre un ruolo determinante in tutte le fasi della vita. Una normale quantità di adi-pe è infatti necessaria per consentire un corretto sviluppo sessuale, in quanto l'epoca del menarca ha una relazione più



Fig. 1 - La diversa distribuzione del tessuto adiposo che si osserva nei due sessi e nelle diverse fasi della vita della donna è in relazione con differenze strutturali e funzionali tra gli adipociti sottocutanei e viscerali

stretta con il peso corporeo che con l'età cronologica. Nel periodo prepubere si osserva un progressivo incremento dei valori di leptina che modula a livello centrale la pulsatilità del GnRH e stimola l'asse GH/IGF1 permettendo l'attivazione della steroidogenesi ovarica e il completamento dello sviluppo puberale. Nelle bambine obese, che presentano valori di leptina circolanti maggiori rispetto alle coetanee normopeso, si assiste pertanto ad una presentazione più precoce del menarca. Nella donna adulta obesa si presentano numerose alterazioni della sfera riproduttiva, con un'augmentata frequenza di irregolarità mestruali e ridotta fertilità. Una volta intrapresa la gravidanza la donna obesa ha inoltre un aumentato rischio di morbidità, di parto pretermine e di aborto. Uno studio effettuato su un campione di donne obese, sovrappeso o normopeso valutate per infertilità ha dimostrato che le alterazioni sistemiche associate all'obesità (iperinsulinemia, dislipidemia, basso grado di infiammazione cronica) si ripercuotono direttamente sul microambiente in cui si sviluppa il follicolo ovarico e sono in relazione con il minor potere riproduttivo delle pazienti obese rispetto alle donne normopeso<sup>11</sup>. Una delle condizioni che più frequentemente si associano all'obesità e al sovrappeso nel sesso femminile è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), caratterizzata da obesità prevalentemente viscerale, insulino-resistenza con conseguente iperinsulinemia e iperandrogenismo. L'iperinsulinemia, agendo sulle cellule della teca ovarica che risulta iperplastica, determina un'iper-attivazione dell'enzima P450-c17-alfa che costituisce l'enzima chiave nella biosintesi degli androgeni ovarici, bloccando lo sviluppo e la maturazione del follicolo dominante con conseguente anovulazione. L'insulina agisce anche a livello ipotalamico aumentando l'ampiezza del picco secretorio dell'LH, a livello epatico dove determina inibizione della sintesi di SHBG con conseguente aumento della quota di androgeni liberi circolanti, e a livello surrenalico dove stimola la produzione di androgeni.

#### INQUADRAMENTO CLINICO DELLA DONNA OBESA

Nel definire il grado e il tipo di obesità è necessario tenere presente che la singola misurazione dell'indice di massa corporea (IMC) non è sufficiente a descrivere il grado di obesità e deve essere accompagnata dalla misurazione di altri parametri antropometrici, primo fra tutti la circonferenza vita, ma anche la circonferenza fianchi e il loro rapporto (RVF). Per valori di IMC compresi tra 25 e 29,9 si parla di sovrappeso; tra 30 e 34,9 di obesità di grado I; tra 35 e 39,9 di grado II; con IMC superiore a 40 si parla di obesità di grado III. Il limite di 25 per differenziare il normopeso dal sovrappeso deriva dall'osservazione che per valori di IMC superiori a 25 aumenta significativamente il rischio di morbidità e mortalità. Un RVF maggiore di 1,0 nell'uomo e di 0,85 nella donna identifica un accumulo di adipose a livello addominale, che si associa ad un maggiore rischio di comorbidità. Se si considera il solo parametro della circonferenza vita, la soglia che deve essere considerata come indicatore dell'aumento del rischio, secondo il rapporto dell'Adult Treatment Panel III (ATP III), è di 102 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna<sup>12</sup>. Secondo una più recente definizione dell'International Diabetes Federation (IDF) si parla di obesità centrale quando la circonferenza della vita è maggiore di 94 centimetri nell'uomo o maggiore di 80 centimetri nella donna<sup>13</sup>.

L'approccio clinico iniziale alla paziente obesa non può prescindere inoltre da un'attenta anamnesi, mirata a stabilire l'età di insorgenza dell'obesità e la sua eventuale relazione con particolari eventi e fasi della vita, le eventuali patologie associate, la familiarità e lo stile di vita. Deve essere indagata la storia del peso e la sua variazione in risposta ad eventuali tentativi terapeutici passati. Risulta utile inoltre la valutazione comportamentale eseguita dal dietista e dallo psicologo allo scopo di indagare le abitudini alimentari del paziente. Lo scopo dell'inquadramento clinico iniziale è anche quello di escludere pos-

sibili cause di obesità che richiedano un indirizzo terapeutico specifico. A questo proposito è da tenere presente che in una percentuale stimata intorno al 95% dei casi, l'obesità è considerata essenziale, cioè dovuta ad una interazione tra fattori genetici, comportamentali e ambientali. Le forme di obesità secondaria, nel complesso meno del 5% del totale, riconoscono come patogenesi alterazioni genetiche, malattie neurologiche e psichiatriche, forme secondarie all'uso di farmaci e malattie endocrine. La valutazione del paziente obeso deve escludere queste forme secondarie di obesità in quanto, sebbene rare, una volta diagnosticate modificano l'approccio terapeutico.

Nel 1998 il National Heart, Lung & Blood Institute (NHLBI) ha pubblicato le linee guida per la gestione clinica del soggetto in sovrappeso e obeso, a cui successivamente ha fatto riferimento il gruppo italiano, che nel 1999 ha stilato le linee guida italiane (LiGIO '99) (14). La terapia dell'obesità, in accordo con le linee guida italiane, ha come obiettivo iniziale il conseguimento di un calo ponderale di almeno il 5-10% del peso di partenza e il mantenimento a lungo termine del risultato ottenuto. Bisogna infatti tenere conto del fatto che, essendo l'obesità una patologia cronica, tende a recidivare qualora il bilancio energetico non venga corretto stabilmente. L'approccio terapeutico al paziente obeso comprende le modificazioni dello stile di vita, la terapia farmacologica e, in caso di fallimento di queste, la chirurgia bariatrica. La scelta del trattamento dovrebbe essere individualizzata sulla base dell'età, del sesso, della storia del peso, del rischio individuale del paziente, delle sue caratteristiche metaboliche e psicocomportamentali e dei risultati ottenuti dai precedenti tentativi di calo ponderale.

#### MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA

**I**l primo approccio da mettere in atto di fronte ad un paziente obeso è di tipo comportamentale con l'obiettivo di ottenere un cambiamento dello stile di vita. L'integrazione di dieta e attività fisica si è dimostrata efficace nel breve periodo ma poco valida nel mantenimento a lungo termine del calo ponderale ottenuto. La dieta ha lo scopo di ridurre l'introito calorico mantenendo un adeguato apporto di tutti i nutrienti. Affinché le modificazioni delle abitudini alimentari possano essere mantenute con successo nel lungo periodo, è necessario che i cambiamenti siano il più possibile calibrati sulle abitudini e le preferenze individuali, con un supporto continuativo che faciliti l'adesione alle misure adottate.

Gli interventi che determinano una riduzione ponderale attraverso la combinazione di una dieta ipocalorica e esercizio fisico hanno mostrato effetti metabolici positivi e una riduzione del rischio cardiovascolare. Un'attività fisica di tipo aerobico, di entità lieve/moderata e svolta in modo continuativo di circa 20-30 minuti al giorno, è in grado di determinare effetti favorevoli sui grassi di deposito e sul metabolismo dei nutrienti (ad esempio sugli acidi grassi liberi) e in generale effetti positivi sul tessuto adiposo coinvolto nei processi dismetabolici ed infiammatori<sup>15</sup>. Inoltre l'esercizio fisico amplifica la risposta anoressizzante secondaria all'introduzione di cibo<sup>16</sup>.

#### TERAPIA FARMACOLOGICA

**I**n aggiunta alla terapia comportamentale, soprattutto quando questa non permetta di mantenere i risultati ottenuti nel lungo tempo, è possibile ricorrere all'ausilio di

farmaci che facilitino il calo ponderale. Secondo le "LiGio '99" la terapia farmacologica per l'obesità può essere presa in considerazione in pazienti con un IMC maggiore o uguale a 30 senza fattori di rischio o malattie concomitanti e in pazienti sovrappeso (IMC maggiore o uguale a 27) con fattori di rischio o malattie concomitanti quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 2 e sindrome delle apnee ostruttive. Teoricamente, è possibile indurre un bilancio energetico negativo mediante farmaci che riducano l'apporto alimentare (agendo sull'assunzione o sull'assorbimento dei nutrienti) o che provochino un aumento della spesa calorica. Nella pratica, molte sostanze che agiscono attraverso questi meccanismi sono gravate da effetti indesiderati inaccettabili oppure hanno un'efficacia modesta e limitata nel lungo termine, per cui la storia della terapia farmacologica dell'obesità è caratterizzata da numerosi fallimenti.

L'uso degli ormoni tiroidei risale alla fine del 1800. Il principio teorico di questo trattamento si basava sul fatto che l'eccesso di ormoni tiroidei determina un aumento del metabolismo basale. Tuttavia, la condizione di tireotossicosi che consegue alla somministrazione di ormoni tiroidei, si accompagna ad importanti effetti collaterali e ad una perdita di massa magra. Successivamente sono state utilizzate sostanze ad azione anoressizzante (quali le amfetamine), in seguito abbandonate per gli effetti psicotropi e per l'induzione di dipendenza. Negli anni '70 sono stati utilizzati "cocktail" farmacologici, anch'essi sospesi perché associati ad eventi fatali. Fallimentari sono stati anche i tentativi con fenfluramina e dalla dexfenfluramina, possibili responsabili di fibrosi delle valvole cardiache e conseguente scompenso cardiocircolatorio. Nell'Ottobre 2008 è stato inoltre ritirato dal commercio il rimonabant, un nuovo farmaco anti-obesità appartenente alla famiglia degli inibitori del recettore degli endocannabinoidi, che aveva mostrato fino a quel momento buoni risultati per quanto concerne la perdita di peso<sup>17</sup> e per gli effetti favorevoli su vari altri parametri antropometrici e metabolici quali la circonferenza vita, la pressione arteriosa e la dislipidemia. L'utilizzo del rimonabant è stato sospeso a causa della segnalazioni di gravi eventi avversi di tipo psichiatrico.

La sibutramina, sintetizzata nel 1980 come molecola anti-depressiva, aveva mostrato nel corso degli studi un'azione rilevante sulla perdita di peso ed è in quest'ultima direzione che il farmaco è stato studiato, sviluppato e registrato. Tuttavia, a seguito di una nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco del Gennaio 2010, che faceva seguito ad un comunicato dell'Agenzia Europea del Farmaco di Dicembre 2009, la sibutramina è stata rimossa dal mercato. Tale decisione deriva dalla dimostrazione di un lieve aumento di eventi cardiovascolari nei pazienti con patologia cardiovascolare che assumono sibutramina, a confronto con il placebo, ma il farmaco è ancora utilizzato negli Stati Uniti, seppur con alcune limitazioni, ed è stata richiesta una ri-ammissione in Europa.

Al momento attuale l'unico farmaco approvato in Italia per il trattamento dell'obesità è l'orlistat, un inibitore delle lipasi gastro-intestinali che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari, determinando la loro eliminazione con le feci. Orlistat è solo in minima parte assorbito, pertanto non ha azioni a livello sistemico. Orlistat può essere assunto immediatamente prima, durante o fino ad un'ora dopo ogni pasto principale, evitando di assumere il farmaco quando il pasto viene saltato o non con-

tiene grassi. L'efficacia è massima alla dose di 120 mg tre volte al giorno ma dosi inferiori possono essere utilizzate con successo e minori effetti collaterali. Quest'ultimi (feci oleose, diarrea, flatulenza, crampi addominali) sono dovuti ad un aumento del contenuto di grassi fecali e risultano attenuati se il paziente è istruito a seguire un regime dietetico a basso contenuto di lipidi. Orlistat, in base ai dati forniti da una metanalisi del 2007 che ha preso in considerazione 15 studi, per un totale di 9457 pazienti, è in grado di determinare una significativa riduzione del peso corporeo rispetto al placebo oltre a un miglioramento del profilo gluco-lipidico e della pressione arteriosa<sup>17</sup>. Lo studio Xendos, nel quale sono stati arruolati 3305 pazienti obesi, non affetti da diabete mellito tipo 2 o patologie cardiovascolari, randomizzati a orlistat (120 mg per 3 somministrazioni quotidiane) o placebo, associati a dieta ipocalorica e attività fisica, ha mostrato durante i 4 anni di trattamento, oltre ad un calo ponderale maggiore, anche una significativa riduzione dell'incidenza di diabete mellito tipo 2 nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica che assumevano il farmaco rispetto al gruppo di controllo<sup>18</sup>. Un ulteriore studio sul calo ponderale ottenuto con una dieta ipocalorica in 383 pazienti con obesità addominale, mostrava come l'aggiunta di orlistat alla modificazione dello stile di vita fosse associata ad miglior mantenimento del calo ponderale in 3 anni di follow-up e ad una ridotta incidenza di diabete mellito<sup>19</sup>. È possibile che l'effetto benefico di orlistat sul profilo metabolico non sia legato al solo calo ponderale. In uno studio in cui volontari diabetici venivano sottoposti a modificazioni dello stile di vita associate a placebo o orlistat, ottenendo un calo ponderale sovrapponibile nei due gruppi, veniva osservato un miglioramento più marcato del profilo lipidico e glucidico nei pazienti che assumevano il farmaco, verosimilmente riferibile al ridotto assorbimento di acidi grassi liberi<sup>20</sup>. Il calo ponderale ottenuto con orlistat potrebbe essere messo in relazione anche con una modificazione del pattern di secrezione delle incretine; è stato ad esempio osservato come la riduzione dell'assorbimento di grassi e il loro conseguente aumento a livello intestinale, si associ ad un aumento dei livelli ematici di GLP-1 (glucagon-like peptide 1) che, oltre a stimolare la secrezione insulinica, svolge un'azione anoressizzante<sup>21</sup>.

### TERAPIA CHIRURGICA

**N**ei pazienti in cui non è possibile ottenere una significativa e permanente perdita del peso corporeo con la terapia dietetico-comportamentale o farmacologica, o nei casi in cui il grado di obesità o le complicanze associate siano tali da minacciare seriamente lo stato di salute, trova indicazione la chirurgia bariatrica. Le "LiGio '99" prevedono la possibilità di ricorrere alla chirurgia bariatrica in soggetti con obesità grave, cioè con IMC maggiore o uguale a 40, e in soggetti con IMC maggiore di 35 in presenza di patologie associate. L'intervento deve essere preceduto e seguito da un programma integrato di supporto nutrizionale, fisico-riabilitativo e comportamentale, in considerazione del fatto che la chirurgia bariatrica richiede al paziente un'attiva partecipazione ad un programma rieducativo

di lunga durata. Se condotta in modo corretto, in un contesto multidisciplinare, la chirurgia bariatrica consente di ottenere un calo ponderale importante e mantenuto nel lungo termine, con un netto miglioramento della qualità di vita. La valutazione pre-chirurgica ha lo scopo di escludere cause secondarie di obesità, individuare eventuali controindicazioni all'intervento chirurgico, identificare le comorbidità ad essa associate ed impostare per esse una terapia adeguata che permetta di ridurre il rischio perioperatorio.

Numerosi studi hanno dimostrato come la chirurgia bariatrica abbia un effetto maggiore rispetto alla terapia medica sul calo ponderale e sul suo mantenimento nel lungo termine, oltre che sul miglioramento delle comorbidità (dislipidemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, sindrome delle apnee ostruttive)<sup>22</sup>. Il più ampio di questi studi, denominato SOS (Swedish Obese Subjects Study) è stato condotto in Svezia ed ha dimostrato in 10 anni di follow-up come in una popolazione di soggetti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica rispetto ad un gruppo di obesi trattati con terapia medica, fosse presente, non solo una differenza di peso significativa nei due gruppi (calo ponderale del 16% nel gruppo chirurgico, contro un incremento del 1,6% del gruppo di controllo), ma anche un miglioramento delle comorbidità (in particolare una riduzione dell'incidenza di diabete ed un miglior profilo metabolico) e una riduzione significativa della mortalità (ridotta del 24,6% nel gruppo chirurgico rispetto al gruppo di controllo)<sup>23</sup>.

Gli interventi possono essere classificati, in base al meccanismo d'azione, in tre gruppi: interventi di tipo restrittivo (bendaggio gastrico regolabile, gastropastica verticale), interventi di tipo misto (bypass gastrico) e interventi di tipo malassorbitivo (diversione bilio-pancreatica, con conservazione dello stomaco o con duodenal-switch).

In una recente metanalisi sugli esiti della chirurgia bariatrica<sup>24</sup> che ha preso in considerazione i risultati di 621 studi condotti con diversi tipi di procedure per un numero complessivo di circa 135.000 pazienti, veniva osservata, nei soggetti diabetici, una completa risoluzione della patologia nel 78,1% ed un miglioramento nel 86,6% dei pazienti. La percentuale di completa risoluzione del diabete risultava nettamente maggiore nei pazienti sottoposti ad interventi di tipo misto e malassorbitivo. Questa differenza è riferibile in parte alla diversa entità di calo ponderale ottenuto con le varie procedure ma è verosimilmente legata anche alla presenza di effetti metabolici specifici per ogni tipologia di intervento<sup>25</sup>. Questi effetti risultano conseguenti ad una modificazione della secrezione endocrina gastrointestinale. L'intestino infatti secerne diversi ormoni che, oltre ad interferire sullo stimolo della fame e sulla sazietà, hanno effetti diretti sulla secrezione insulinica (incretine)<sup>26-28</sup>. È stato pertanto introdotto il concetto di "chirurgia metabolica", a indicare la potenzialità per alcuni interventi di agire favorevolmente sul metabolismo, indipendentemente dalla presenza di obesità e dal calo ponderale. Studi sono in corso per verificare il campo di applicazione di queste procedure chirurgiche nella terapia del diabete mellito di tipo II nei pazienti con obesità lieve.

### {BIBLIOGRAFIA}

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. JAMA 2010 303(3):235-241.



2. Micciolo R, Di Francesco V, Fantin F, Canal L, Harris TB, Bosello O, Zamboni M. Prevalence of overweight and obesity in Italy (2001–2008): is there a rising obesity epidemic? *Ann Epidemiol* 2010 Apr;20(4):258–64.
3. VI rapporto sull'obesità in Italia. Istituto Auxologico Italiano. Milano: F. Angeli. Ed 2007.
4. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007 Oct 23;116(17):1942–51.
5. Hanley AJ, Wagenknecht LE, Norris JM, Bryer-Ash M, Chen YI, Anderson AM, Bergman R, Haffner SM. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family study. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2079–86.
6. Ibrahim MM, Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews* 2010 11: 11–18.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640–9.
8. Salvetti G, Santini F, Versari D, Virdis A, Fierabracci P, Scartabelli G, Pucci A, Galli G, Piaggi P, Taddei S, Vitti P, Salvetti A, Pinchera A. Fat distribution and cardiovascular risk in obese women *Obesity and Metabolism* 2008 4:202–207.
9. Frayn KN, Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45: 1201–1210.
10. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jun;34(6):949–59.
11. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, Lane M, Norman RJ. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1533–40.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
13. International Diabetes Federation: The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2005.
14. Caviezel F, Cuzzolaro M, Dalle Grave R, Marchesini G, Melchionda N, Scucchi S. (eds) *LiGIO'99 "Linee guida italiane obesità"*. 1999 Pendragon, Bologna, Italy.
15. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006 4(6):871–895.
16. Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat; *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:1609–1616.
17. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007 8;335(7631):1194–9.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004 27(1): 155–61.
19. Richelsen B, Tonstad S, Rössner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, Mustajoki P, Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007 30(1):27–32.
20. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 27(1): 33–40.
21. Damci T, Yalin S, Balci H, Osar Z, Korugan U, Ozyazar M, Ilkova H. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004 27:1077–80.
22. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–37.
23. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S93–7.
24. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):248–256.e5. Review.
25. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnudi D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):741–9.
26. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng CH, Francois F, Gamagaris Z, Patterson C, Weinshel E, Fielding GA, Ren C, Blaser MJ. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* 2008; 18: 1089–96.
27. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, Castagneto M, Calvani M, Mingrone G. Mechanism of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006; 55: 2005–31.
28. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243: 108–14.

# HRT e peso corporeo

Massaro G., Gargano V., Santoro R., Fabozzi A.M., De Rosa N., Di Carlo C.  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE OSTETRICO GINECOLOGICHE, UROLOGICHE E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE,  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

## PESO CORPOREO E MENOPAUSA

**L**e variazioni ormonali che si verificano nel passaggio dal periodo fertile a quello peri e postmenopausale<sup>1,2</sup>, si associano a variazioni del peso corporeo, della composizione corporea e della distribuzione del tessuto adiposo, a loro volta correlate ad un incremento della morbilità e della mortalità per patologie quali il diabete, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi e le patologie tumorali. In particolare l'ipoestrogenismo postmenopausale determina una serie di alterazioni metaboliche che si associano ad un incremento del rischio di patologia cardiovascolare che, in età perimenopausale, cresce fino ad equipararsi a quello dell'uomo e addirittura a superarlo nelle età più avanzate.

Le modificazioni del peso corporeo dopo la menopausa rappresentano ancora oggi un problema ampiamente dibattuto, nonostante la mole di studi presenti in letteratura. Infatti, mentre alcuni studi non hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra indice di massa corporea (IMC) e stato menopausale<sup>3,4,6</sup>, dai risultati di numerosi studi osservazionali si rileva che le donne in postmenopausa presentano un peso corporeo significativamente superiore rispetto alle donne in premenopausa.<sup>5-8</sup> (Tabella 1).

Ley et al.<sup>5</sup>, ad esempio, hanno valutato le differenze nella composizione corporea in base al sesso e allo stato pre e

postmenopausale, evidenziando un incremento statisticamente significativo dell'IMC nelle donne in postmenopausa. In accordo con questi dati uno studio condotto dal nostro gruppo ha dimostrato che l'ipoestrogenismo indotto dall'ovariectomia bilaterale determina un lieve incremento dell'IMC nei 6 mesi immediatamente successivi all'intervento chirurgico nelle donne non trattate con terapia ormonale sostitutiva (TOS)<sup>9</sup>.

Al contrario Davies et al.<sup>6</sup> esaminando retrospettivamente due coorti di donne reclutate per studi sul metabolismo osseo, hanno riscontrato che il peso corporeo in queste donne non era influenzato dalla cessazione della funzione ovarica o dalla TOS, ipotizzando quindi che più fattori possono influenzare il peso corporeo, quali fattori biologici, ambientali e di stili di vita.

La discordanza tra i risultati dei vari studi può essere spiegata proprio sulla base della considerazione che il peso corporeo è determinato ed influenzato da numerosi fattori, per cui di per sé non rispecchia adeguatamente le variazioni della composizione corporea che si verificano già nel corso della transizione menopausale e, successivamente, negli anni della postmenopausa. Sembra, invece, ampiamente dimostrato da diversi studi che durante la menopausa si verifica un cambiamento della distribuzione del grasso corporeo verso un modello di tipo "androide", concentrato cioè al tronco (Fig 1), associato ad un incremento generalizzato della massa grassa e ad una riduzione

IMC (INDICE DI MASSA CORPOREA) E TOS (TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA).

|                                                                                   |                                |                                 |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Ley et al. (1992)                                                                 | IMC                            | IMC                             |                       |
| <b>Studio longitudinale su 131 donne in pre e post- menopausa.</b>                | donne in pre-menopausa (n° 61) | donne in post-menopausa (n° 70) |                       |
|                                                                                   | 22,1±2,2                       | 23,5±2,2                        |                       |
| Gambacciani et al. (1997)                                                         | IMC controlli (n=12)           | IMC TOS (n= 15)                 |                       |
| <b>Studio longitudinale condotto su 27 donne in post menopausa.</b>               | T.0: 24,6±0,6                  | 24,4±0,5                        |                       |
|                                                                                   | T.12 mesi: 25,5±5,3            | 24,5±0,6                        |                       |
| Tommaselli et al. (2003)                                                          | IMC controlli (n°19)           | IMC Estradiolo (n°18)           | IMC Raloxifene (n°19) |
| <b>Studio longitudinale condotto su 56 donne ovariectomizzate bilateralmente.</b> | T.0: 24,1±6,7                  | 23,4±4,4                        | 25,7±5,5              |
|                                                                                   | T.180gg: 26,2±7,2              | 24,5±6,1                        | 25±4,5                |
| Di Carlo et al. (2004)                                                            | IMC controlli (n°22)           | IMC TOS (n°22)                  |                       |
| <b>Studio prospettico longitudinale condotto su 44 donne in post menopausa.</b>   | T.0: 26,7±4,7                  | 25,7±3,5                        |                       |
|                                                                                   | T.12mesi: 26,8±4,5             | 25,8±2,4                        |                       |
| Emine et al. (2007)                                                               | IMC controlli (n° 34)          | IMC TOS (n° 31)                 | IMC Tibolone (n°32)   |
| <b>Studio prospettico comparativo condotto su 97 donne in post menopausa.</b>     | T.0: 25,6                      | 26,2                            | 25,9                  |
|                                                                                   | T.6mesi: 26,6                  | 26,5                            | 26,3                  |

della massa magra<sup>10, 11, 12</sup>. Infatti studi che hanno utilizzato il rapporto vita-fianchi come indice indiretto della distribuzione del grasso corporeo in pre e postmenopausa, hanno dimostrato che tale rapporto è significativamente aumentato nelle donne in postmenopausa, anche dopo correzione per età<sup>13-16</sup>.

Le metodiche utilizzate per valutare in maniera diretta la distribuzione del grasso corporeo sono invece l'assorbimetria

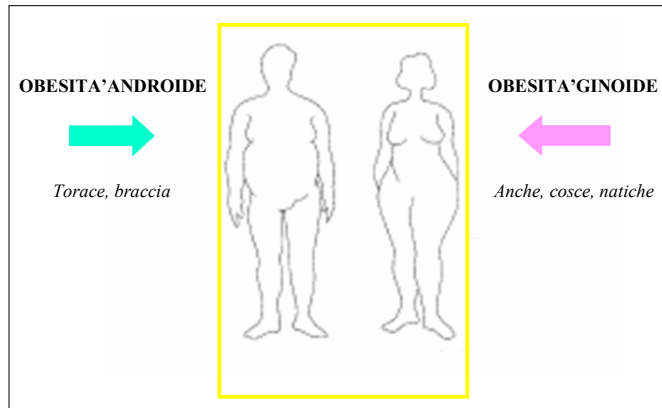


Fig. 1 Differenze nella distribuzione del grasso corporeo tra i due sessi

raggi x a doppia energia (DEXA), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RMN). La tecnica DEXA tuttavia, a differenza della TC e della RMN, ha il limite di non distinguere tra grasso sottocutaneo e grasso viscerale. Svendsen et al. hanno dimostrato che la massa grassa intraddominale misurata con TC può essere predetta dalla combinazione della DEXA e dei parametri antropometrici<sup>17</sup>.

Ley et al., utilizzando la tecnica DEXA per valutare la distribuzione del grasso corporeo, hanno riscontrato che le donne in postmenopausa presentano una massa grassa totale e una distribuzione del grasso di tipo androide in percentuale significativamente superiore alle donne in premenopausa, anche dopo aver corretto variabili confondenti come altezza, IMC o età<sup>5</sup>.

Toth et al. utilizzando la TC e la RMN hanno dimostrato che il periodo perimenopausale è associato ad un incremento preferenziale del grasso intraaddominale anche dopo correzione per età e massa grassa totale<sup>18</sup>.

Anche Gambacciani et al., valutando con tecnica DEXA 12 donne in post-menopausa, hanno dimostrato che la massa grassa totale e la percentuale di massa grassa totale a un anno dall'inizio dello studio si incrementa significativamente nelle donne non trattate con TOS. In particolare in tali pazienti la massa grassa risulta significativamente aumentata a livello del tronco e delle braccia<sup>7</sup>. Allo stesso modo Gennazzani e Gambacciani hanno valutato 2175 donne in pre-, peri- e postmenopausa non sottoposte a TOS confrontandole con un gruppo di donne in postmenopausa trattate con TOS, utilizzando la DEXA come tecnica di valutazione della distribuzione del grasso corporeo. I risultati di tale studio confermano che la massa grassa totale e percentuale, il peso corporeo e l'IMC aumentano significativamente nelle donne in peri e postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa, con una distribuzione del grasso corporeo significativamente aumentata nella regione del tronco. Tali modificazioni sono neutralizzate dalla TOS<sup>19</sup>.

Il nostro gruppo in uno studio longitudinale prospettico ha valutato con tecnica DEXA le modificazioni della composizio-

ne corporea a un anno, in donne in postmenopausa trattate o non trattate con TOS. I risultati di tale studio hanno evidenziato un significativo incremento della massa grassa totale e percentuale a livello del tronco nelle donne non trattate, ed un significativo decremento della massa magra nella stessa regione. Tali modificazioni sono prevenute dalla TOS<sup>20</sup>. In un altro studio più recente il nostro gruppo ha valutato con tecnica DEXA le modificazioni della composizione corporea in donne in postmenopausa non trattate, confrontandole con due gruppi di donne in postmenopausa in terapia rispettivamente con tibolone e raloxifene. Anche in questo studio è stato dimostrato un incremento statisticamente significativo della massa grassa totale e percentuale a livello del tronco nelle donne non trattate un anno di osservazione<sup>21</sup>.

Questi dati confermano che l'ipoestrogenismo ha sicuramente un ruolo di non secondaria importanza nelle modificazioni corporee che si verificano dopo la menopausa. È importante sottolineare come tali modificazioni rappresentino sia un problema percepito con grande disagio dalla donna, in particolar modo in una società in cui si esalta l'estetica e la forma fisica, sia un vero e proprio problema di tipo medico in quanto l'adiposità centrale rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare, correlato positivamente con un incremento di trigliceridi, LDL-colesterolo ed insulino-resistenza.

L'esatto meccanismo attraverso il quale il decremento estrogenico induca tali modifiche non è stato ancora del tutto chiarito, sebbene siano state formulate diverse ipotesi a riguardo. Poehlman, uno dei maggiori studiosi della materia, ha ipotizzato che uno dei meccanismi coinvolti potrebbe essere la disregolazione del bilancio tra introito e spesa energetica, riportando che le donne in postmenopausa hanno un bilancio energetico positivo come risultato di una riduzione della spesa energetica in assenza di una riduzione dell'introito energetico quotidiano. In particolare, è stato proposto che dopo la menopausa ci sia una riduzione della spesa energetica a riposo, che determinerebbe le già citate variazioni della composizione corporea, in particolare nel primo anno successivo alla menopausa. Tali modificazioni sono attenuate dalla somministrazione della TOS. Tuttavia lo stesso autore, in una più recente revisione dei dati pubblicati ha posto alcuni dubbi su questa teoria<sup>22, 23</sup>.

Un'altra ipotesi vagliata da Zurlo et al. sostiene che l'incremento della massa grassa nel periodo peri e postmenopausale potrebbe essere dovuto ad un'alterazione del metabolismo ossidativo dei grassi. Gli autori hanno infatti dimostrato che in individui anziani la riduzione dell'ossidazione dei grassi si accompagna ad un incremento del tessuto adiposo indipendentemente dalla spesa energetica<sup>24</sup>.

Toth et al., in considerazione del fatto che nelle donne in postmenopausa, oltre ad un incremento della massa grassa, si verifica un'accelerata perdita della massa magra costituita prevalentemente da proteine, hanno ipotizzato che il decremento degli steroidi ovarici potrebbe determinare un effetto catabolico sulla massa magra. Tuttavia valutando il turnover proteico in donne in postmenopausa trattate e non trattate con TOS gli autori non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi<sup>25</sup>.

Altre ipotesi sono state proposte in seguito a studi eseguiti su modelli animali al fine di chiarire l'azione degli estrogeni sul tessuto adiposo. Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato a li-

vello del tessuto adiposo la presenza di recettori per gli estrogeni ER $\alpha$  e ER $\beta$  che sembrerebbero mediare gli effetti lipolitici di tali ormoni. Inoltre dall'analisi di topi ER $\alpha$  si è evidenziato il coinvolgimento di tale recettore nella distribuzione del grasso bianco e nell'inibizione dell'accumulo di tessuto adiposo<sup>26,27</sup>. D'Eon et al., attraverso studi condotti su topi ovariectomizzati, hanno dimostrato che il trattamento con estrogeni determina un decremento della massa grassa indipendentemente dell'apporto energetico e riduce le dimensioni degli adipociti. In particolare l'estradiolo sembra potenziare le vie che promuovono l'ossidazione dei grassi nel muscolo e la lipolisi negli adipociti. Inoltre, gli stessi autori, hanno identificato una regolazione genomica e una non-genomica degli estrogeni nel promuovere l'ossidazione dei grassi nel muscolo.

Gli estrogeni infatti agirebbero determinando una up-regulation nelle cellule muscolari del fattore di trascrizione PPAR, responsabile della riduzione della massa grassa e dell'ossidazione dei grassi (meccanismo genomico). Il meccanismo non genomico consisterebbe invece nell'attivazione dell'AMPK nel muscolo che regola la sintesi e l'ossidazione degli acidi grassi e la captazione di glucosio. Recentemente è stato dimostrato che l'AMPK è attivato anche da 2-HE2, un metabolita del 17- $\beta$ -estradiolo.<sup>28,29</sup> (Figura 2).

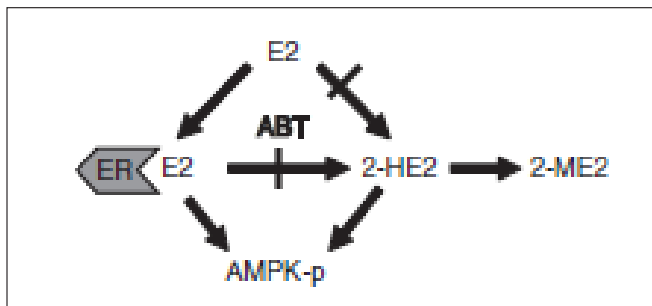


Fig 2. Modello degli effetti di E2 sull'attivazione dell'AMPK nel muscolo. E2, attraverso ER, attiva AMPK. Il metabolita di E2, 2-HE2, attiva AMPK in maniera indipendente da ER, potenziando l'attivazione di AMPK ad alte concentrazioni di E2 (D'Eon et al. 2008).

## HRT

**N**onostante le polemiche sollevate dal noto trial "Woman's Health Initiative", la TOS è considerata a tutt'oggi la terapia di scelta per il trattamento dei sintomi della postmenopausa. Numerosi studi già citati nel paragrafo precedente hanno dimostrato che la somministrazione di TOS protegge dalle variazioni della composizione corporea che si verificano nel periodo peri e postmenopausale<sup>7,19-21,31</sup>. Infatti nelle pazienti sottoposte a TOS non si osservano variazioni significative del peso e del contenuto e della distribuzione del grasso corporeo. E' stato ipotizzato che la via di somministrazione della TOS influenzi gli effetti che essa determina sul peso e sulla composizione corporea. In particolare, Hassager e Christiansen hanno dimostrato che la somministrazione di estradiolo per via transdermica associato a progesterone per via orale in schema sequenziale è efficace nel prevenire l'incremento della massa grassa nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne non trattate<sup>30</sup>. Il nostro gruppo ha ripetutamente dimostrato che la via di somministrazione transdermica della TOS previene l'incremento della massa grassa totale e la ri-

distribuzione del tessuto adiposo in senso androide<sup>20,31</sup>. Tali risultati sono stati confermati da uno studio condotto sempre presso il nostro Dipartimento su topi ovariectomizzati, che ha dimostrato che la sia la somministrazione di estradiolo sia quella di raloxifene sono efficaci nel ridurre la massa grassa e nel ristabilire una composizione corporea simile a quella dei topi non ovariectomizzati<sup>32</sup>. Risulta interessante sottolineare che risultati analoghi sono stati riscontrati in un precedente studio nel quale sono state confrontate donne ovariectomizzate trattate con estradiolo somministrato per via transdermica con donne ovariectomizzate non trattate con HRT<sup>9</sup>.

Oltre alla classica terapia ormonale estroprogestinica, è stato dimostrato che anche il tibolone, una molecola di sintesi con effetti estrogenici, progestinici ed androgenici<sup>33</sup> largamente utilizzata per il trattamento della sintomatologia climaterica e la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale, determina un effetto sulla composizione corporea.

Diversi studi hanno infatti dimostrato l'influenza del tibolone sulla massa grassa<sup>34-37</sup>. Meeuswen et al. hanno valutato l'effetto della somministrazione di tibolone sulla composizione corporea utilizzando l'ipedenziometria bioelettrica (BIA), riscontrando dopo un anno di trattamento un effetto positivo sulla massa magra e sull'acqua intra ed extracellulare<sup>35</sup>. Boyanov and Shinkov, allo stesso modo, hanno osservato un decremento della massa grassa e un incremento della massa magra nelle donne in postmenopausa trattate per un anno con tibolone<sup>36</sup>. Hanggi et al. e Arabi et al. hanno dimostrato in donne trattate con tibolone una lieve riduzione della percentuale di grasso di tipo androide ed un'aumento della massa magra<sup>37,38</sup>. Anche i dati del nostro gruppo sugli effetti del tibolone hanno dimostrato un incremento della massa magra totale dopo un anno di trattamento, in particolare nelle regioni del tronco e delle gambe, mentre la massa grassa si manteneva immutata (21). Emine Nihan Dedeoglu et al. hanno invece dimostrato una riduzione della massa grassa percentuale e totale ed un incremento significativo della massa magra corporea già a sei mesi in donne in postmenopausa trattate con tibolone<sup>39</sup>.

Un'altra molecola largamente studiata è il Raloxifene, utilizzato nelle donne in postmenopausa per la cura dell'osteoporosi. Il Raloxifene è una molecola sintetica classificata come "modulatore selettivo del recettore degli estrogeni" (SERM) che interagisce con i recettori degli estrogeni determinando risposte tessuto specifico<sup>40</sup>. In particolare tale molecola agisce come agonista sui recettori degli estrogeni sull'osso<sup>40</sup>, e come antagonista a livello dell'endometrio e della mammella<sup>41,42</sup>. Risultano limitati i dati dell'effetto del raloxifene sul grasso corporeo e sulla distribuzione del grasso corporeo.

Uno studio condotto da Francucci et al. mostra che il raloxifene, dopo 1 anno, induce una lieve riduzione della massa grassa a livello del tronco e della regione addominale centrale e un aumento della stessa a livello delle gambe rispetto alle donne non trattate, sostenendo che il raloxifene promuove il passaggio della distribuzione del grasso corporeo da androide a ginoide, e limita l'incremento di adiposità addominale e del peso corporeo<sup>43</sup>. Il nostro gruppo ha valutato gli effetti del raloxifene sui ratti ovariectomizzati, dimostrando che il raloxifene, come il 17 $\beta$ -estradiolo, impedisce l'aumento del peso corporeo e della massa corporea che si verifica in ratti ovariectomizzati non trattati<sup>32</sup>. Allo stesso modo in uno studio longitudinale su



donne in postmenopausa, il raloxifene si è dimostrato efficace nel prevenire l'aumento della massa grassa, la diminuzione della massa magra e la centralizzazione della distribuzione del grasso corporeo<sup>21</sup>. Una ulteriore conferma è stata ottenuta da un recente studio randomizzato, condotto da Jacobsen et al., nel quale sono state reclutate 193 donne in postmenopausa randomizzate in due gruppi, uno trattato con raloxifene, l'altro gruppo con placebo. È stato dimostrata, una modificazione statisticamente significativa della composizione corporea a 12 mesi dall'inizio della terapia, con un incremento della massa magra e del contenuto di acqua corporea del gruppo trattato con raloxifene rispetto al gruppo trattato con placebo<sup>44</sup>.

Nel valutare le modificazioni corporee in menopausa diversi autori su menzionati hanno preso in considerazione le modificazioni delle concentrazioni ematiche di leptina proteina sintetizzata e secreta prevalentemente dagli adipociti e come tale "marker di massa grassa"<sup>45</sup>. Studi in vitro mostrano che gli estrogeni stimolano la secrezione di leptina e gli androgeni la inibiscono, mentre i risultati ottenuti in vivo sono estremamente discordanti<sup>46</sup>.

Il nostro gruppo ha ampiamente studiato le modificazioni

dei livelli di leptina nelle donne in postmenopausa e l'impatto delle diverse terapie ormonali sostitutive. In un nostro studio in cui abbiamo confrontato i livelli di leptina in donne in pre e postmenopausa non trattate con quelli di donne in postmenopausa trattate con TOS per via transdermica abbiamo dimostrato che le concentrazioni ematiche di leptina aumentano significativamente nelle donne in postmenopausa non trattate<sup>31</sup>. Anche il tibolone e il raloxifene sembrano prevenire l'incremento dei livelli di leptina nel sangue dopo un anno di trattamento<sup>21,39</sup>.

In conclusione, possiamo affermare che la TOS determina effetti benefici sulla massa corporea e previene la ridistribuzione del grasso corporeo a livello addominale. Diversi studi hanno dimostrato che la centralizzazione del grasso corporeo rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, e la leptina, in questo senso, può essere considerato un marker di rischio cardiovascolare. Pertanto la prescrizione della terapia ormonale sostitutiva, in presenza di sintomatologia clinica ed in assenza di controindicazioni, appare di fondamentale importanza soprattutto nel periodo perimenopausale, quello cioè in cui il rapporto rischi benefici risulterebbe maggiormente favorevole.

#### [BIBLIOGRAFIA]

1. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JWW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976; 2, 784-786.
2. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):559-65.
3. Avis NE, Crawford SL. Menopause and weight. *Menopause*. 2001; 8, 230-232.
4. Blumel JE, Castelo-Branco C, Rocagliolo ME, Bifa L, Tacla X, Mamani L. Changes in body mass index around the menopause: a population study of Chilean women. *Menopause*. 2001; 8, 239-244.
5. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55, 950-954.
6. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Barger-Lux MJ, Lappe JM. Hormones, weight change and menopause. *Int J Obes*. 2001; 25, 874-879.
7. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggini L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(2):414-7.
8. Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril*. 2007; 88(6):1603-8.
9. Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, Giordano E, Pisano G, Pellicano M, Bifulco G, Nappi C. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. *Menopause*. 2003; 10, 160-164.
10. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*. 1991; 40: 1323-1326.
11. Heymsfield SB, Gallagher D, Poehlman ET, Wolper C, Nonas K, Nelson D, Wang, ZM. Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol*. 1994; 29: 377-389.
12. Tchernof A, Poehlman ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 1998; 6: 246-254.
13. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44, 739-746.
14. Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol*. 1983; 38, 673-677.
15. Den Tonkelaar I, Seidell JC, Van Noord PAH, Baanders-Van Haleeijn EA, Jacobus LH, Bruning PF. Factors influencing waist to hip ratio in randomly selected pre and post-menopausal women in the dom-project (preliminary results). *Int J Obesity*. 1989; 13, 817-824.
16. Shimokata H, Anders R, Coon PH, Elahi D, Muller DC, Tobin M. Studies in the distribution of body fat. 1L. Longitudinal effects of changes in weight. *Int J Obesity*. 1989; 13, 455-464.
17. Svendsen OL, Hassager C, Bergman I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intraabdominal fat in postmenopausal

- women by dual energy x-ray absorptiometry and atropometry: comparison with computerized tomography. *Int J Obesity*. 1993; 17, 123-133.
18. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 904, 502-506.
  19. Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(3):145-50.
  20. Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, Bifulco G, Nasti A, Nappi C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause*. 2004; 11, 466-473.
  21. Tommaselli GA, Di Carlo C, Di Spiezio Sardo A, Bifulco CG, Cirillo D, Guida M, Papasso R, Nappi C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women treated with tibolone and raloxifene. *Menopause*. 2006; 13, 660-668.
  22. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81, 603-611.
  23. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84, 1311.
  24. Zurlo FS, Lilloja S, Esposito-Deipiente A, Nyomba BL, Raz I, Saad IVIF, Swinburn BA, Knowler WC, Bogardus C, Ravussin E. Low ration of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain. Study of 24-h RQ. *Am J Physiol*. 1990; 259, E650-E657.
  25. Toth MJ, Sites CK, Matthews DE. Role of ovarian hormones in the regulation of protein metabolism in women: effects of menopausal status and hormone replacement therapy. *Am J Physiol*. 2006; 291, E639-646.
  26. Mueller SO, Korach KS. Estrogen receptor and endocrine disease: lessons from estrogen receptor knock out mice. *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1, 613-619.
  27. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- $\alpha$  knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97, 12729-12734.
  28. D'Eon TM, Souza SC, Aronovitz M, Obin MS, Fried SK, Greenberg AS. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning: evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem*. 2005; 280, 35983-35991.
  29. D'Eon TM, Rogers NH, Stancheva ZS, Greenberg AS. Estradiol and the estradiol metabolite, 2-hydroxyestradiol, activate AMP-activated protein kinase in C2C12 myotubes. *Obesity*. 2008; 16(6):1284-8.
  30. Hassager C, Christiansen C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. *Metabolism*. 1989; 38, 662-665.
  31. Meli R, Pacilio M, Mattace Raso G, Esposito E, Coppola A, Nasti A, Di Carlo C, Nappi C, Di Carlo C. Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2004; 145: 3115-3121.
  32. Di Carlo C, Tommaselli GA, Pisano G, Nasti A, Rossi V, Palomba S, Nappi C. Serum leptin in postmenopausal women. Effects of transdermal hormone replacement therapy. *Menopause*. 2000; 7, 36-41.
  33. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systemic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 16-23.
  34. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*. 2007; 20;58(1):7-18.
  35. Meeuswen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women. *Endocrinology*. 2001; 142: 4813-4817.
  36. Boyanov MA, Shinkov AD. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. *Maturitas*. 2005; 51: 363-9.
  37. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser MH, Horber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1998; 48: 691-699.
  38. Arabi A, Garnerio P, Porcher R, Pelissier C, Benhamou CL, Roux C. Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2-year prospective study. *Hum Reprod*. 2003; 18: 1747-1752.
  39. Emine Nihan Dedeoğlu M.D.,a Mithat Erenus, M.D.,b and Pinar Yılmaz M.D.b. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2009; 91:425-31.
  40. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 431-439.
  41. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, et al. Effects of raloxifene on breast cancer risk in postmenopausal women. *JAMA*. 1999; 281: 2189-2197.
  42. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-months comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol*. 2000; 95: 95-103.
  43. Francucci CM, Daniele P, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28: 623-631.
  44. Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Raloxifene and body composition and muscle strength in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(2):371-6.
  45. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese women. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-295.
  46. Di Carlo C, Tommaselli GA, Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16: 479-491.

# Contraccettivi orali e metabolismo osseo

Gambacciani M., Pepe A.

DIPARTIMENTO DI MEDICINA DELLA PROCREAZIONE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA DIVISIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA "P.FIORETTI",  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

## INTRODUZIONE

**G**li steroidi ovarici giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo, sia nell'acquisizione che nel mantenimento della massa ossea. La contraccezione ormonale può quindi interferire con il metabolismo osseo in tutti i periodi della vita della donna. La maggior parte dei dati che abbiamo oggi a disposizione sono stati ricavati da studi che hanno valutato l'impatto sulla densità minerale ossea (BMD) dei contraccettivi orali (CO), mentre scarsi sono gli studi che hanno preso in considerazione vie di somministrazione più recenti come i cerotti e gli anelli vaginali. Per quanto riguarda la contraccezione a base del solo progestinico, sono disponibili dati per il Medrossiprogesterone Acetato in formulazione depot (DMPA). L'effetto dei contraccettivi orali sulla densità minerale ossea e sul rischio di frattura dipende dall'età e dallo stato ormonale delle utilizzatrici e dalla composizione e dosaggio della pillola.

L'effetto protettivo sull'osso dei CO si osserva in tutti i casi di ipoestrogenismo<sup>1</sup>. La carenza estrogenica, infatti, determina un'attivazione dei processi di rimodellamento osseo, in cui l'attività osteoclastica porta ad un aumento dei processi di riassorbimento osseo, non bilanciato da un adeguato incremento delle funzioni osteoblastiche. Il processo di rimodellamento porta quindi ad una significativa riduzione della densità minerale ossea tipica della postmenopausa, ma presente anche nelle donne in età fertile con prolungati periodi di amenorrea

ipoestrogenica, ed in perimenopausa. Nelle donne giovani sia l'ipogonadismo ipogonadotropo come da amenorrea funzionale ipotalamica (functional hypothalamic amenorrea FHA) o da iperprolattinemia sia l'ipogonadismo ipergonadotropo (premature ovarian failure, disgenesia gonadica) può determinare osteopenia ed osteoporosi. In queste condizioni, la gravità e la durata dell'ipoestrogenismo condizionano una progressiva riduzione della BMD. Nelle donne con amenorrea ipotalamica associata a disturbi dell'alimentazione, la BMD è ancor più marcatamente ridotta in considerazione delle gravi carenze nutrizionali associate all'ipoestrogenismo<sup>1</sup> (Fig.1).

La somministrazione di CO a basso dosaggio (15-20 mcg etinilestradiolo -EE-) si è dimostrata in grado di prevenire la perdita di massa ossea nelle donne affette da ipoestrogenismo, incluse le donne amenorroiche con alterazioni del comportamento alimentare, sebbene in questi casi un effetto ottimale si abbia solo correggendo le abitudini alimentari e lo stile di vita<sup>1,2</sup> (Fig.2).

L'effetto protettivo dei CO sul metabolismo osseo nelle condizioni di ipoestrogenismo è confermato anche nelle donne trattate con analoghi del GnRh. Questi ultimi determinano una menopausa farmacologica e quindi un decremento della densità minerale ossea da ipoestrogenismo. La add-back therapy con CO a basso dosaggio (15 mg EE/60 mg GSD) è efficace nel prevenire la riduzione della BMD a livello della colonna lombare<sup>3</sup>. La terapia con CO non riduce l'efficacia dei

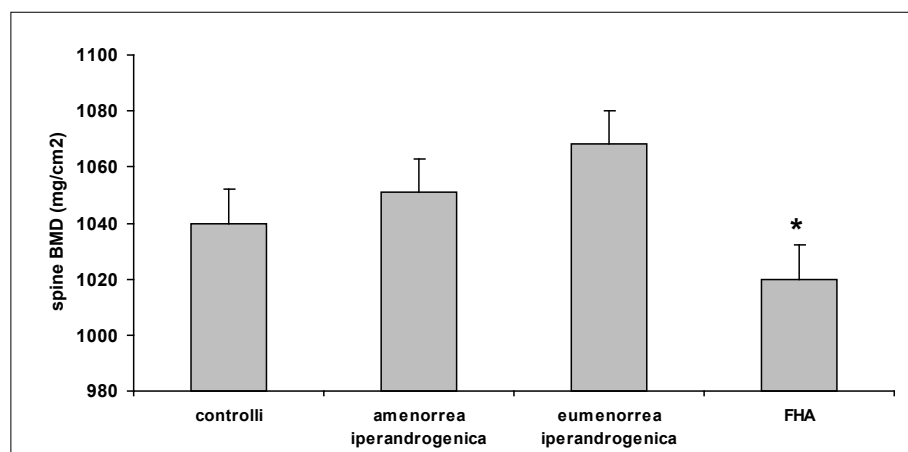


Fig. 1 - Densità minerale ossea (BMD) misurata mediante DXA vertebrale (L2-L4) in donne con normali cicli mestruali (controlli, n=29), donne con amenorrea iperandrogenica (n=15), donne con iperandrogenismo associato a normali cicli mestruali (n=12), e in pazienti con amenorrea funzionale ipotalamica (FHA, n=21).

\* p<0.05 vs gli altri gruppi.

GnRH analoghi nel trattamento dell'endometriosi mentre riduce o annulla la perdita di massa ossea offrendo contemporaneamente un netto miglioramento dei sintomi vasomotori<sup>4</sup>. L'efficacia di basse dosi di contraccettivi orali è stata valutata in uno studio in cui CO contenenti 15 mg EE/60 mg GSD sono stati somministrati a donne trattate con GnRHa per forme severe di endometriosi e fibromatosi uterina. L'effetto di questi trattamenti sulla densità minerale ossea è stato valutato dopo 6 e 12 mesi mediante DXA alla colonna lombare ed è stato confrontato con la sola supplementazione di calcio. La somministrazione di calcio, alla dose di 500 mg al di, da sola è risultata inefficace nel prevenire la perdita di massa ossea, mentre le basse dosi di CO sono in grado di impedire la riduzione di BMD indotta dalla terapia con GnRHa<sup>3</sup> (Fig.3).

Nelle donne con oligomenorrea premenopausale, il progressivo esaurimento della funzione ovarica è associato ad una riduzione progressiva produzione di estradiolo, che causa una compromissione del metabolismo osseo<sup>5-7</sup>, con incremento del riassorbimento e conseguente riduzione di densità minerale ossea<sup>8,9</sup>. Nell'oligomenorrea perimenopausale si osserva un incremento dei markers di turnover osseo e parallelamente una riduzione della BMD a livello di tutti i siti esaminati: colonna, femore, polso<sup>5-10</sup>. Al contrario nelle donne di pari età, con cicli mestruali regolari, non ci sono, invece, evidenze di un incremento del riassorbimento osseo<sup>8-10</sup>.

La somministrazione di CO a basso dosaggio in perimenopausa si è dimostrata in grado di prevenire l'incremento del turnover osseo e la riduzione della BMD<sup>8-10</sup>. La supplementazione di calcio, a dosi superiori a 500 mg/die, invece, non è sufficiente a bloccare il rimodellamento osseo<sup>8-10</sup>. Questi dati indicano che le donne in perimenopausa con oligomenorrea e bassi livelli di estrogeni possono avere una significativa riduzione della BMD già prima di entrare in menopausa. Quindi un lungo periodo di transizione menopausale può rappresentare un fattore di rischio per future fratture da osteoporosi. Il mantenimento di una normale funzione ovarica, invece, o la somministrazione di basse dosi di CO dopo i 40 anni può conferire una protezione nei confronti dell'osteopenia perimenopausale e il futuro rischio di frattura di femore<sup>11,12</sup>. L'ipotesi di un effetto protettivo dei CO sul rischio di fratture osteoporotiche è supportato dal risultato di studi longitudinali, da cui è emerso che donne in perimenopausa con oligomenorrea non trattate hanno una BMD significativamente inferiore rispetto a donne in perimenopausa che assumono CO a basse dosi<sup>7-10</sup>. La prevenzione dell'attivazione del riassorbimento osseo in perimenopausa consente a queste donne di arrivare alla menopausa con una più alta BMD e quindi probabilmente conferisce loro una protezione nei confronti dell'osteoporosi postmenopausale e del rischio di frattura associato.

In conclusione gli studi che hanno valutato l'impatto dei contraccettivi orali sul metabolismo osseo in pazienti con ipoestrogenismo hanno confermato unanimemente l'effetto protettivo della terapia con CO, anche ai più bassi dosaggi (15 mcg EE).

Per quanto riguarda, invece, le conseguenze in donne eumenorriche in età fertile, da una revisione sistematica dei dati presenti in letteratura sembra che l'assunzione dei contraccettivi orali con una combinazione estro-progestinica abbia un impatto sostanzialmente neutro sul metabolismo osseo<sup>13,20</sup>.

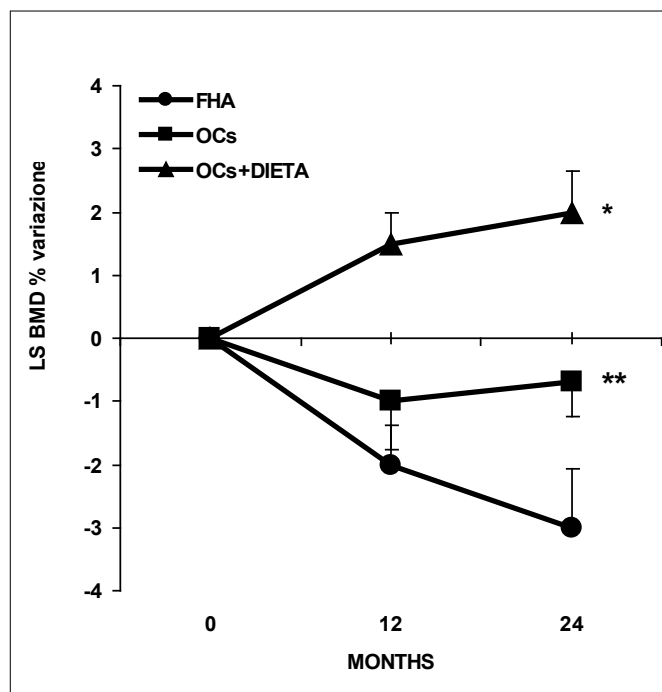


Fig. 2 - Effetto di contraccettivi orali (OCs; 20 mcg EE) in donne osteopeniche (età media 23.5 aa.; BMI < 22) con amenorrea funzionale ipotalamica (Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA) associata a disturbi dell'alimentazione. La sola somministrazione di CO comporta un significativo incremento della densità minerale ossea a livello della colonna lombare (LSBMD) rispetto al gruppo di donne non trattate. I risultati più soddisfacenti si osservano nelle donne per le quali è stato possibile modificare le abitudini dietetiche. I dati sono riportati come percentuale di variazione rispetto ai valori basali pretrattamento. n = 15 in ogni gruppo \* P < 0.01 vs. FHA e OCs; \*\* P < 0.05 vs. FHA

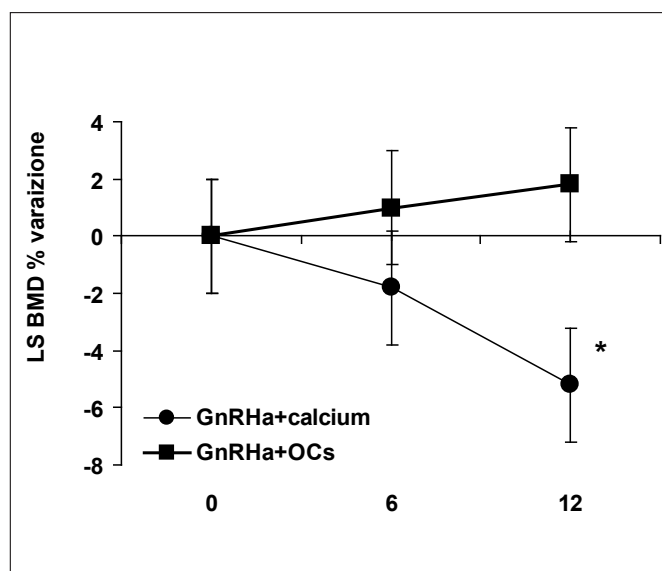


Fig. 3 - Effetto della somministrazione di un analogo del GnRH (GnRHa) in donne normomestruate (età media 35.5 aa) a cui era stato somministrato un supplemento di calcio (500 mg/di, n=21) o un preparato contraccettivo a basso dosaggio (OCs; 15 mg EE/60 mg GSD, n=11). I dati sono espressi come percentuale di variazione rispetto ai valori pretrattamento.



Particolare interesse riveste il tema della possibile interferenza della somministrazione dei CO durante il periodo dell'adolescenza. Infatti, questo è un periodo critico per l'accrescimento osseo, ed il clima ipoestrogenico indotto dai CO a basso dosaggio, potrebbe ridurre il picco di massa ossea e aumentare il rischio futuro di osteoporosi. Alcuni studi suggeriscono che l'impiego di contraccettivi orali a basso dosaggio nelle donne giovani possa ostacolare o ritardare il raggiungimento del picco di massa ossea. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per confermare queste osservazioni, verificandone il possibile impatto sul rischio di frattura, naturalmente confrontandolo con i benefici contraccettivi e non offerti alla donna dall'uso di CO.

#### LA COMPONENTE PROGESTINICA

**D**ei metodi contraccettivi a base del solo progestinico esistono dati rilevanti sul medrossiprogesterone acetato (MPA) in formulazione depot. La contraccezione con MPA depot, sopprimendo il release ipofisario delle gonadotropine e creando uno stato di relativo ipoestrogenismo, può associarsi a una riduzione della densità minerale ossea, in maniera direttamente proporzionale alla durata di utilizzo. Dagli studi emerge una perdita minerale ossea di 2-3.5% a 12 mesi di utilizzo e 5-6% a 24 mesi di utilizzo, rispetto a donne

utilizzatrici di CO o non utilizzatrici di metodi contraccettivi ormonali. All'interruzione del farmaco il BMD recupera e ritorna a valori normali in 2-3 aa. In menopausa le donne che avevano utilizzato il contraccettivo non sembrano mostrare differenze nei valori di densità minerale ossea rispetto alle donne del gruppo di controllo che non l'avevano mai utilizzato<sup>15,16</sup>. Nell'adolescenza o in giovane età, periodo critico per l'accrescimento osseo, il clima ipoestrogenico indotto dal MPA può ridurre il picco di massa ossea ma alla sua interruzione si osserva un guadagno nella densità ossea, suggerendo la reversibilità della perdita di massa ossea (17). Comunque, la contemporanea somministrazione di estradiolo, sembra avere un effetto protettivo sull'osso nelle adolescenti che utilizzano MPA depot<sup>18,19</sup>.

Era stato da più parti suggerito che le diverse attività metaboliche dei progestinici potessero modificare gli effetti della terapia contraccettiva e sostitutiva in postmenopausa sul metabolismo e la BMD. Tuttavia appare evidente che gli effetti della terapia sia funzione più del dosaggio estrogenico che della componente progestinica. I diversi progestinici contenuti nelle diverse formulazioni di OC somministrate alle donne in età perimenopausale, non sembrano modificare gli effetti positivi del medesimo dosaggio di etinilestradiolo sulla BMD di donne oligomenorriche<sup>21</sup>.

#### [BIBLIOGRAFIA]

1. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:15-20.
2. Mazess RB, Barden HS. 1991 Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr*. 53:132-142
3. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297
4. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotrophin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril* 1999; 71:420-4.
5. Nilas L, Christiansen C. The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 580-587.
6. Gambacciani M., Spinetti A., Taponeco F., Cappagli B., Maffei S., Manetti P., Piaggese L., Fioretti P. Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Maturitas* (1994) 18: 191-197.
7. Rodin A, Murby B, Smith MA, Caleffi M, Fentiman I, Chapman MG, Fogelman I. Perimenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990; 11: 1-5.
8. Gambacciani M., Spinetti A., Cappagli B., Taponeco F., Maffei S., Piaggese L., Fruzzetti F., Fioretti P. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism *Maturitas* 1994; 19:125-131
9. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporosis Int*. 2000;11(6):544-8.
10. Gambacciani M, Spinetti A., Taponeco F., Cappagli B., Piaggese L., Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *M. Obstetrics and Gynecology* 83: 392-396, 1994.
11. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz Ma. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: the Framingham Study. *N engl J Med* 1987; 317: 1169-74
12. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fractures: a case-control study. *Lancet* 1999 May; 1: 1481-4.
13. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006033
14. Polatti F et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*. 1995 Apr;51(4):221-4.

15. Orr-Walker BJ et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;49:615-8 [Medline]
16. Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception* 2000;62:161-4 [Medline]
17. Scholes D et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:139-44 [Medline]
18. Cromer BA et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:42-7 [Medline]
19. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) and bone mineral density loss. *CMAJ* 2005;172
20. Fadoua Allali et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 31.
21. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzani AR Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas*. 2006 May 20;54(2):176-80.

# Sessualità e benessere premenstruale: La scelta del contraccettivo e del progestinico

Nappi R.E.<sup>a,b</sup>, Tonania S.<sup>b</sup>, Santamaria V.<sup>a,b</sup>, Terrenoa E.<sup>b</sup>,  
Martinia E.<sup>b</sup>, Albani F.<sup>b</sup>, Polatti F.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CENTRO DI RICERCA PER LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, SEZIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MORFOLOGICHE, EIDOLOGICHE E CLINICHE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

<sup>b</sup>UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA E DELLA MENOPAUSA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA ED ENDOCRINOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MAUGERI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

## INTRODUZIONE

**E**normi progressi sono stati fatti negli ultimi anni in tema di contraccezione ormonale (CO) allo scopo di ottimizzare l'accettabilità e di minimizzare la discontinuazione. L'obiettivo principale nella pratica clinica è di proporre una CO "su misura" per il profilo biopsicologico della singola donna al fine di favorire i benefici "non contraccettivi", non soltanto sul controllo del ciclo mestruale, sul dolore pelvico e sulle problematiche cosmetiche (acne, seborrea, irsutismo, ecc), ma anche sulla qualità di vita connessa al benessere psicofisico premenstruale. In questa ottica, le nuove formulazioni contraccettive si propongono di ridurre il più possibile gli effetti collaterali (nausea, tensione mammaria, ritenzione idrica, aumento di peso, cefalea, ecc) con un profilo rischio-beneficio positivo per lo stato di salute generale ed, in particolar modo, riproduttivo. Nelle formulazioni contraccettive per via orale la personalizzazione è correlata al dosaggio della componente estrogenica [etinil estradiolo (EE) nella maggior parte dei casi e, più recentemente, estradiolo valerato], ma soprattutto, come vedremo, al tipo di progestinico. Inoltre, nuovi regimi (esteso, flessibile, con una pausa più breve), ma anche vie di somministrazione innovative (vaginale, transdermica, intrauterina, sottocutanea) hanno permesso ancor di più di adattare la scelta sulle esigenze della singola donna<sup>1,2</sup>.

Nonostante tutto ciò e il fatto che numerose casistiche suggeriscano un impatto benefico della CO su moltissimi sintomi correlabili alla ciclicità mestruale, ancora molte donne non sono soddisfatte della loro scelta contraccettiva ed oppongono resistenze, più o meno consapevoli, all'utilizzo di formulazioni ormonali. In particolare, nel corso degli anni, sono emerse associazioni negative tra l'uso della CO per via orale ed il benessere mentale e sessuale delle donne, con significativi risvolti sull'accettabilità a lungo termine. È possibile, infatti, che alcune donne non sperimentino i benefici fisici, psicologici e relazionali della scelta contraccettiva ormonale in termini di immagine corporea, eroticità, intimità, pianificazione riproduttiva, qualità della vita ed energia psicofisica, e si sentano addirittura manipolate dall'uso degli ormoni, soprattutto sul versante del tono dell'umore e sul benessere sessuale<sup>3</sup>.

È indubbio che i fattori coinvolti nel benessere psicofisico e sessuale nel corso della vita riproduttiva sono molteplici e non sempre facilmente determinabili in studi clinici controllati, ma

una scelta ragionata da parte del clinico appare fondamentale per l'aderenza al metodo contraccettivo.

## EFFETTI PSICO-SESSUALI

### DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE (CO)

**L**a salute sessuale è sempre più considerata un indice di benessere e di qualità di vita della donna e del partner durante l'intero arco della vita riproduttiva. La sessualità femminile è multidimensionale: componenti biologiche, psicologiche e socio-culturali concorrono nell'insieme a garantire l'espressione della sessualità, soprattutto in relazione agli eventi critici riproduttivi e alle manipolazioni ormonali<sup>4</sup>.

La CO sicura ha rivoluzionato la vita di milioni di donne in tutto il mondo e ha posto la maternità sul piano della scelta consapevole e non del destino biologico. Ciò ha permesso una miglior pianificazione delle tappe critiche della vita femminile e ha costituito una spinta propulsiva all'impegno della donna nel mondo del lavoro. I CO hanno, inoltre, definitivamente interrotto il legame sessualità-riproduzione e hanno permesso di vivere l'eroticità in modo più libero e sereno. Non sempre, però, la CO viene vissuta in armonia con l'ideale di femminilità ed appare in linea con le esigenze della donna di oggi in accordo ai ritmi di vita e alla natura della relazione con il partner<sup>5</sup>.

Gli ormoni sessuali modulano le componenti fisiche, emotive e cognitive della risposta sessuale, influenzando il desiderio, l'eccitazione mentale e genitale, l'orgasmo e la soddisfazione. Questi effetti sono resi possibili dalla loro azione a livello dei centri corticali di controllo e di coordinazione che determinano quali stimoli interni e/o esterni devono essere percepiti in senso sessuale e che inviano gli appropriati comandi a tutte le altre aree del sistema nervoso centrale e periferico coinvolte nella funzione sessuale. Gli ormoni sessuali modulano, infatti, la soglia di sensibilità degli organi genitali e non genitali e delle strutture ipotalamo-limbiche, a livello delle quali, influenzando il rilascio di neurotrasmettitori e neuromodulatori specifici, evocano reazioni percettive consapevoli con valenza piacevole. Inoltre, grazie ad una serie di effetti a livello delle componenti vascolari e neuromuscolari degli organi genitali, gli ormoni sessuali esercitano un ruolo critico nell'intero processo emodinamico che governa il fenomeno della vasocongestione e della lubrificazione vulvare e vaginale, oltre che nella risposta orgasmica<sup>6</sup>.

Manipolazioni farmacologiche degli ormoni sessuali inducono numerosi fenomeni neuroendocrini adattativi che coinvolgono il riassetto complesso di un ampio numero di neurotrasmettitori, neuromodulatori e altri mediatori neuroattivi rilevanti per i comportamenti di ricerca, la soglia dolorosa, il tono dell'umore e le funzioni cognitive. Tali effetti interessano aree correlate alla funzione riproduttiva, ma anche molti altri circuiti non strettamente connessi alla riproduzione, ma che sono ad essa in un certo qual modo correlati per favorire comportamenti in linea con l'istinto di conservazione della specie<sup>7</sup>.

Studi condotti in donne in età fertile hanno riscontrato un aumento della capacità di formare relazioni interpersonali e di dare e ricevere piacere durante il periodo periovulatorio, in corrispondenza del picco androgenico, anche se i dati che indicano una correlazione tra i livelli plasmatici di androgeni ovarici e surrenalici e l'entità della risposta sessuale non sono univoci. Inoltre, non si può escludere che la maggior propensione ovulatoria all'attività sessuale possa essere in relazione con il picco estrogenico che favorisce l'eccitazione genitale e la lubrificazione<sup>8-10</sup>. Di recente, abbiamo dimostrato che l'ossitocina, un neuropeptide particolarmente rilevante per la responsività genitale e la percezione orgasmica a livello centrale e periferico, fluttua ciclicamente con un declino dopo l'ovulazione, mentre nelle donne che assumono CO per via orale non dimostra variazioni significative nell'arco del ciclo mestruale<sup>11</sup>.

Il livello di complessità che emerge dallo studio della relazione tra ciclo mestruale e sessualità deriva fondamentalmente dall'estrema difficoltà di scindere i fattori biologici dagli aspetti psicosociali e relazionali, quali per esempio il benessere psicofisico correlato alla fase premenstruale e mestruale, i ritmi di vita e le pressioni lavorative (stress, weekend, ecc.), la disponibilità e l'entità del desiderio del partner, ecc.<sup>12-14</sup>. Allo stesso modo, gli studi che hanno cercato di indagare il rapporto tra sessualità e uso di CO non hanno fornito risultati univoci sul desiderio e la risposta sessuale, a causa della presenza di numerose limitazioni metodologiche, dell'eterogeneità delle popolazioni studiate, delle differenze tra le varie formulazioni contraccettive e dell'evoluzione della contraccettione stessa in termini di dosaggio, tipo di progestinico, regimi, vie di somministrazione, ecc.<sup>15</sup>. In teoria, la CO sicura, permettendo una miglior libertà di espressione sessuale, dovrebbe esercitare un impulso positivo sull'eroticità e l'intimità di coppia. Inoltre, i metodi contraccettivi ormonali possono esercitare una serie di benefici indiretti legati ad una miglior immagine corporea (effetti cosmetici su pelle e annessi cutanei) e ad un maggior benessere psicofisico (grazie al miglioramento della sintomatologia premenstruale, della dismenorrea, ecc) che nell'insieme contribuiscono ad una sessualità soddisfacente. D'altro lato però, in alcune donne gli effetti collaterali potenziali, soprattutto sul versante della ritenzione idrica e dell'aumento di peso, delle fluttuazioni del tono dell'umore e della cefalea, dello spotting, ecc., possono esercitare un effetto deleterio sulla funzione sessuale riducendo la percezione della qualità della vita nell'arco del ciclo mestruale<sup>16,17</sup>. Inoltre, è molto comune nella pratica clinica osservare donne che riferiscono spontaneamente di non percepire più modificazioni del proprio desiderio sessuale in relazione alla ciclicità mestruale dopo l'inizio di una CO<sup>5</sup>.

Sanders e coll.<sup>18</sup> hanno riportato che gli effetti collaterali sul versante emotivo e sessuale, in particolar modo la sindrome

premenstruale e la diminuzione dell'eccitazione sessuale, rappresentano i fattori predittivi più importanti di discontinuazione/cambiamento del tipo di CO. Nell'insieme, gli effetti collaterali di natura sessuale, come il calo della libido, i disturbi dell'eccitazione, il deficit di lubrificazione, il dolore durante il rapporto sessuale (dispareunia) e la ridotta responsività sessuale in termini di soddisfazione e percezione orgasmica, sono stati potenzialmente attribuiti all'utilizzo della CO ed identificati tra i più importanti elementi che ne condizionano l'aderenza a lungo termine. Alcuni meccanismi endocrini sono stati ipotizzati per spiegare le cause possibili di una riduzione della risposta sessuale nelle utilizzatrici di CO. È noto, infatti, che essi riducono in modo significativo la produzione ovarica e surrenalica di androgeni, inducono una significativa riduzione dei livelli circolanti di testosterone libero, a causa dell'aumento notevole della globulina legante gli steroidi sessuali (SHBG), e abbassano l'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi a livello dei tessuti periferici. Inoltre, è presente una riduzione significativa dei livelli circolanti di estradiolo stante l'inibizione dell'attività ovarica con una minor conversione da parte dei precursori circolanti legati alla SHBG che è ulteriormente modulata dal peso corporeo, dallo stile di vita, dalla funzionalità tiroidea, ecc.<sup>6,15</sup>.

Il tipo di progestinico e il rapporto estrogeno/progestinico può giocare un ruolo fondamentale nel modulare la funzione sessuale ed il comportamento in generale, sia per il differente impatto esercitato sugli androgeni circolanti, ma soprattutto per la specifica modulazione di circuiti cerebrali coinvolti nel benessere psicoemotivo che includono i sistemi opioideergico, GABAergico e serotoninergico<sup>19</sup>. È importante sottolineare, però, che sia in studi condotti nel modello animale che nella specie umana, gli effetti di modulazione della CO sui cosiddetti steroidi neuroattivi possono spiegare la presenza di sintomi negativi sul versante del tono dell'umore, ma soltanto in soggetti con una peculiare soglia di vulnerabilità neuroendocrina<sup>20</sup>. Infatti, in donne sane che non presentano disturbi latenti della serie ansiosa-depressiva la CO a basso dosaggio non induce sintomi psicologici di tipo avverso, nonostante la significativa riduzione dei livelli di neurosteroidi<sup>21</sup>. In ogni modo, effetti peculiari del tipo e della dose dei progestinici combinati con dosi variabili di EE in regimi differenti possono, in linea teorica, spiegare la varietà di azioni sul sistema nervoso centrale della CO. Studi epidemiologici confermano che la scelta di CO non influenza significativamente il tono dell'umore nella maggior parte delle donne<sup>22</sup>. L'umore in fase premenstruale tende a deteriorarsi più facilmente nelle donne con una storia di depressione pregressa e tende a migliorare in coloro che riferiscono una recente insorgenza di sintomi premenstruali o di dismenorrea<sup>22</sup>. In un ulteriore studio condotto in donne in premenopausa con depressione maggiore, la CO era associata con un numero minore di sintomi depressivi, con un miglioramento globale del tono fisico ed un numero inferiore di disturbi comorbidi della serie ansiosa, un effetto ricondotto dagli autori all'azione benefica dell'EE<sup>23</sup>. Da ultimo, adolescenti trattate con CO o placebo riportavano un numero equivalente di effetti collaterali, anche sul versante del tono dell'umore, in entrambi i gruppi<sup>24</sup>. Nel loro insieme, questi dati sul tono dell'umore ed il comportamento in generale non arrivano a conclusioni univoche, un po' come quelli raccolti in relazione alla funzione sessuale, confermando la complessità di studiare i sintomi soggettivi



correlabili all'uso della CO che sembra essere vissuta davvero in modo diverso da ogni singola donna.

In aggiunta agli effetti centrali della CO sui principali sistemi di neuromodulazione coinvolti nel tono dell'umore e nella funzione sessuale, non bisogna dimenticare l'azione periferica della mancanza di ciclicità ovarica che comporta una ridotta biodisponibilità degli steroidi sessuali a livello dei tessuti vulvo-vaginali, con le conseguenti potenziali modificazioni dell'eccitazione e della risposta orgasmica. La dose di EE sembra, in particolare, coinvolta nelle potenziali disfunzioni sessuali e nell'insorgenza di vulvo-vestibolite in donne vulnerabili<sup>25</sup>. Per esempio, una combinazione estro progestinica a basso dosaggio contenente 15 mcg di EE e gestodene ha indotto una riduzione del desiderio sessuale dell'eccitazione e del piacere nel corso di 9 mesi di utilizzo<sup>26</sup>. Infatti, alcuni fenomeni di rimodellamento neurovascolare estrogeno-dipendenti hanno effetti significativi sul trofismo della mucosa vulvo-vaginale e sull'attività delle fibre muscolari, comportando potenziali modificazioni della congestione genitale, della lubrificazione e della sensibilità tissutale<sup>27</sup>.

Nonostante tutte queste considerazioni, la relazione tra il benessere psicosessuale e le modificazioni ormonali indotte dall'uso della CO rimane ancora da essere esplorata appieno, se si pensa che in un campione di donne che assumevano la pillola ed avevano bassissime concentrazioni di androgeni circolanti si è documentato un maggior grado di soddisfazione sessuale<sup>28</sup>. Inoltre, nessuna correlazione significativa è mai emersa tra i livelli medi di testosterone circolante e il desiderio sessuale, le interazioni sessuali o la masturbazione nelle utilizzatrici di CO, mentre nella pausa di sospensione della pillola, quando i livelli plasmatici di testosterone sono più elevati, è stata documentata una maggior motivazione sessuale (29). In un altro campione di donne che non utilizzavano la CO è stato riportato un più basso desiderio sessuale in fase premenstruale correlabile ad un decremento dei livelli di testosterone libero circolante<sup>30</sup>.

Molto recentemente, Graham e coll.<sup>31</sup> hanno dimostrato un significativo decremento dei livelli di testosterone totale, testosterone libero, e DHEA-S dopo 3 mesi di utilizzo della CO, seppure con differenze significative nel tasso di riduzione molto variabili da donna a donna. In tale studio, sono emerse alcune evidenze a supporto di una relazione tra l'entità della riduzione del testosterone totale e libero e la frequenza dei pensieri sessuali, ma alcune donne riportavano un desiderio sessuale integro e non modificato dall'uso della CO nonostante una significativa riduzione dei livelli plasmatici di testosterone libero, senza, dunque, alcuna evidenza che i livelli androgenici fossero capaci di interferire con la soddisfazione per l'attività sessuale con il partner. Questi dati sono in linea con l'idea che alcune donne possano essere più sensibili di altre alle modificazioni dei livelli circolanti di androgeni e/o, eventualmente, alla loro differente azione intra-tissutale. Inoltre, nessuna relazione significativa è stata riscontrata tra tono dell'umore negativo e cambiamenti nei livelli circolanti di androgeni<sup>31</sup>. Da ultimo, i medesimi autori, comparando due formulazioni estro-progestiniche per via orale, hanno riportato una notevole variabilità degli effetti sul tono dell'umore, con un certo grado di miglioramento del benessere mentale premenstruale nelle donne più giovani al dosaggio di 25 mcg di EE che mostravano una minor riduzione dei livelli plasmatici di testosterone libero<sup>32</sup>.

In conclusione, è evidente che appare ancora difficile stabilire un nesso causale tra lo stato ormonale della donna e il suo benessere psico-sessuale e ulteriori studi sono necessari per caratterizzare al meglio gli effetti peculiari del dosaggio estrogenico, ma soprattutto la differente attività della molecola progestinica.

## SCELTA DEL PROGESTINICO E BENESSERE PSICO-SESSUALE

I progestinici sintetici utilizzati nella CO e nella terapia della menopausa dimostrano profonde differenze in relazione alla loro struttura chimica e alla natura dei metaboliti. È ormai noto, infatti, che è del tutto inappropriato considerare un effetto di classe dei vecchi e nuovi progestinici, dal momento che l'unica proprietà comune tra le differenti molecole è rappresentata dall'effetto progestativo sull'endometrio. Per il resto l'effetto biologico dei vari progestinici è del tutto peculiare, sia sul versante metabolico che clinico, ed anche la natura degli effetti collaterali può essere variabile ed estremamente rilevante per l'accettabilità della CO<sup>33,34</sup>. In breve, i progestinici derivano sia dal testosterone (19-nortestosterone derivati) sia dal progesterone (17-OH progesterone derivati e 19-norprogesterone derivati). In associazione all'EE, i progestinici permettono una CO efficace e si distinguono soprattutto per le differenti attività recettoriali che ne condizionano il profilo metabolico e clinico. I progestinici per via orale di più recente introduzione nel nostro mercato comprendono il clormadinone acetato (CMA), il drospirenone (DRSP) e il dienogest (DNG), quest'ultimo abbinato però all'estradiolo valerato e non al tradizionale EE<sup>33,34</sup>.

Il CMA unisce un profilo molto simile al progesterone naturale, che ne garantisce la neutralità metabolica, alle caratteristiche antiandrogeniche tipiche dei derivati del 17-OH progesterone. L'azione antiandrogenica deriva sia dall'inibizione competitiva del recettore degli androgeni sia dall'inibizione della 5-alfareduttasi, enzima coinvolto nella biotrasformazione degli androgeni. Per di più, a differenza di molti progestinici, il CMA ha il vantaggio di non legarsi alla SHBG, rimanendo libero di esplicare la sua azione antiandrogenica e rendendo così al contempo la SHBG, stimolata dall'EE, totalmente disponibile per legare gli androgeni circolanti<sup>35</sup>. Il CMA ha quindi una azione anti androgenica del tutto efficace e peculiare.

Il DRSP è un progestinico, cosiddetto di quarta generazione, con proprietà antimineralcorticoidi, in quanto derivato dallo spirolattone, ed un profilo farmacologico pressoché identico al progesterone, con un effetto antiandrogenico parziale<sup>36</sup>.

Il DNG, infine, è un progestinico cosiddetto ibrido perché è un derivato del 19-nortestosterone che possiede però le proprietà aggiuntive dei derivati del progesterone, in particolare l'attività antiandrogenica<sup>37</sup>.

Focalizzando soltanto sui nuovi progestinici a disposizione in Italia in combinazione con l'EE, è importante sottolineare che sia il CMA che il DRSP hanno un potenziale effetto benefico sul benessere psicosessuale, esercitando effetti diretti sui circuiti neuroendocrini ed indiretti, modulando l'estetica cutanea e altre dimensioni della femminilità<sup>38,39</sup>.

Per quanto riguarda il CMA, alla dose di 2 mg, numerosi studi hanno messo in evidenza effetti positivi sul controllo del ciclo, sull'acne e la seborrea, sulla dismenorrea e sul tono dell'umore, con una significativa riduzione della massa grassa

ed un bilanciamento degli effetti di 30 mcg di EE sulla ritenzione idrica e sul peso corporeo<sup>40</sup>. In particolare, in ampie casistiche di donne che presentavano una persistenza sintomatologica con altre combinazioni di CO, l'associazione con CMA ha permesso di ridurre la dismenorrea del 95% dopo 4 mesi di terapia, così come ha indotto un significativo miglioramento della regolarità mestruale, del senso di benessere, dell'estetica cutanea<sup>41-43</sup>. In uno studio prospettico della durata di 6 mesi condotto da più di 300 ginecologi tedeschi su 3772 donne adulte si è messo in evidenza un miglioramento in circa i due terzi dei casi della sintomatologia fisica ed emotiva correlata al ciclo mestruale<sup>44</sup>. L'umore depresso è apparso significativamente migliorato sia nelle nuove utilizzatrici sia nelle donne che avevano utilizzato altre pillole in precedenza, con una remissione di quasi il 90% dopo 12 mesi di CO contenente CMA<sup>45</sup>.

A proposito degli effetti neuroendocrini del CMA è importante ricordare come esista una similitudine strutturale tra un metabolita del CMA ed il neurosteroido epipregnanolone, un potente modulatore del recettore GABAA, con azione stabilizzante sul tono dell'umore<sup>45</sup>. Recentemente, Pluchino e coll.<sup>46</sup> hanno dimostrato nel modello animale della ratte castrata come il CMA sia in grado di aumentare il contenuto di allopregnanolone, un altro steroido neuroattivo capace di ridurre l'eccitabilità neuronale, nelle aree ippocampali e potenziare l'azione dell'estradiolo valerato a livello sia dell'ippocampo che dell'ipotalamo e dell'ipofisi anteriore. Un'azione di potenziamento nelle aree ippocampali è stata messa in evidenza anche sul contenuto di  $\beta$ -endorfina, ad ulteriore conferma di un impatto del CMA su alcuni circuiti nervosi che mediano il senso di benessere mentale<sup>46</sup>. È questo un dato importante in quanto verifica sperimentalmente gli effetti positivi, già dimostrati precedentemente sul sistema nervoso centrale<sup>47</sup> quando il CMA era somministrato nella preparazione contraccettiva a donne con PMS o PMDD, a cui riduce in modo altamente significativo ansia, depressione, attacchi di fame, e tono dell'umore variabile<sup>48</sup>. Uno studio di Caruso e coll.<sup>49</sup> ha evidenziato come in un gruppo di donne con acne ed irsutismo moderato-severo, seguite prospetticamente per 9 mesi, una CO contenente CMA ha migliorato la funzione sessuale, in particolare il numero di rapporti e la percezione orgasmica, ed il senso di autostima. Tale studio sottolinea ancora una volta l'importante interazione che esiste tra gli effetti positivi della CO sull'ideale di femminilità e la sessualità che tende a migliorare anche a fronte di una riduzione significativa dell'attività androgenica.

Vari studi hanno messo in evidenza gli effetti positivi del

DRSP, alla dose di 3 mg equivalenti a 25 mg di spironolattone, su molteplici aspetti della qualità di vita, incluso il benessere psicossessuale<sup>50</sup>. Tale progestinico è, per di più, oggi disponibile in tre differenti formulazioni contraccettive contenenti 30 mcg e 20 mcg di EE, quest'ultima in due regimi di assunzione 21/7 e 24/4<sup>50</sup>. A parte gli effetti positivi sul peso corporeo e la ritenzione idrica<sup>51,52</sup>, la combinazione DRSP 3 mg + 30 mcg EE si è dimostrata efficace nell'acne lieve-moderata<sup>53</sup> e ha migliorato la sintomatologia premenstruale<sup>54</sup>. Anche in combinazione alla dose di 20 mcg di EE, il DRSP si è dimostrato efficace nel prevenire sintomi correlabili alla ritenzione idrica e nel migliorare il benessere psicofisico, inclusa l'acne moderata<sup>55,56</sup>. Inoltre, in due studi pilota<sup>57,58</sup> il regime 24/4 è stato efficace nella sintomatologia fisica, emotiva e comportamentale che caratterizza il disturbo disforico della fase luteale (PMDD), una forma severa di sindrome premenstruale, in special modo sui sintomi correlati alla ritenzione idrica, sull'aumento dell'appetito e sui risvolti relazionali negativi. Tale efficacia sembra sia da attribuirsi all'intervallo più corto e alla lunga emivita del DRSP (> 30 ore) che previene la sintomatologia da sospensione di ormoni esogeni<sup>59</sup>, oltre che al possibile effetto ansiolitico derivante da una significativa modulazione neurosteroidica in corso di assunzione<sup>60</sup> e del sistema oppioide nel modello della ratte castrata<sup>61</sup>.

L'effetto positivo della CO con DRSP sul benessere mentale in fase premenstruale<sup>62</sup> è potenzialmente correlato al miglioramento delle esperienze sessuali in donne giovani dopo 9 mesi di assunzione di 30 mcg EE + 3 mg DRSP con una significativa riduzione del dolore genitale associato all'attività sessuale<sup>63</sup>. Nel loro insieme, anche questi dati suggeriscono che la CO, soprattutto quando offre benefici extra-contraccettivi sul versante dell'estetica e del tono dell'umore, senza indurre effetti collaterali significativi, non si accompagna a conseguenze sessuali negative.

## CONCLUSIONI

**I**l benessere psicossessuale è una dimensione importante della scelta contraccettiva e il ginecologo ha oggi la possibilità di selezionare una contraccettiva "a misura di donna" che incontri davvero le aspettative di miglioramento della qualità di vita, con un buon controllo del ciclo e un numero ridotto di effetti collaterali. Le peculiarità dei nuovi progestinici e la loro estrema somiglianza col progesterone per gli effetti biologici positivi consentono davvero una personalizzazione mirata alle differenti tipologie di donne della CO orale in un'ottica integrata bio-psicologica.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008;112:670-684
2. Sulak PJ. Continuous oral contraception: changing times. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:355-374
3. Nappi RE. Sexual well-being in women using oral contraceptives. *Gynaecology Forum* 2008;13:14-17
4. Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish A eds *Women's Sexual Function and Dysfunction. Study, Diagnosis and Treatment*. UK; Taylor & Francis 2006
5. Baldaro Verde J, Nappi RE, Sisto R. Contraccezione e sessualità. *Rivista di Ostetricia Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale* 1998;13:24-28.
6. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603-616
7. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas* 2002;43 (Suppl 1):S11-17

8. Morrell M, Diken J, Carter S et al. The influence of age and cycling status on sexual arousability in women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:66-71
9. Persky H, Dreisbach L, Miller WR et al. The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women. *Psychosom Med* 1982;44:305-319
10. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H, White D. Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1981;43:199-214
11. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M et al. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 2005;47:164-169
12. Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 1988;32:417-427
13. Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:273-281
14. McCoy NL, Matyas JR. Oral contraceptives and sexuality in university women. *Arch Sex Behav* 1996 ;25:73-90
15. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004;15:297-320
16. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception* 1999;59:29S-33S.
17. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-279.
18. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001;64:51-58
19. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* 2002;70:229-240
20. Rapkin AJ, Biggio G, Concas A. Oral contraceptives and neuroactive steroids. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;84:628-634
21. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C, Biggio G, Concas A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril* 2006;85:1371-1378
22. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-1530
23. Young EA, Kornstein SG, Harvey AT et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:843-853
24. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299-304
25. Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Morin C, Blanchette C. Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156:254-261
26. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception* 2004;69:237-240
27. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am* 2002;29: 685-693.
28. Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, Davidson DW, Walker A. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Arch Sex Behav* 1991;20:121-135
29. Alexander GM, Sherwin BB, Bancroft J, Davidson DW. Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: a prospective study. *Horm Behav* 1990;24:388-402
30. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:209-216
31. Graham CA, Bancroft J, Doll HA, Greco T, Tanner A. Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women? *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:246-255
32. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007;76:8-17
33. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008 ;61:171-180
34. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008 ;61:151-157
35. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception--a new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(1):S7-S11
36. Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5 (Suppl 3):25-33
37. Oettel M, Breitbarth W, Elger T, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4 1):S2-S13
38. Lello S, Primavera G, Colonna L, et al. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:718-23
39. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342-7
40. Uras R, Orrù M, Etzi R, et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception* 2009;79:117-21



41. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84-90
42. Zahradnik HP. Belara--a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(1):S12-S8
43. Kerscher M, Reuther T, Bayrhammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Investig* 2008;28:703-11
44. Heskamp ML, Schramm GA. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. *Contraception* 2010 Jan;81(1):49-56
45. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood : analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig* 2008;28:783-91
46. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009;80:53-62
47. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med* 2009;6:3376-84.
48. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03 mg (Belara)<sup>®</sup>. *Clin Drug Invest* 2002;22:221-31.
49. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA containing oral contraceptive Belara<sup>®</sup>: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. *Contraception* 2003;67:305-12.
50. Nappi RE, Albani F, Tonani S, et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct Neurol* 2009;24:71-5
51. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-21.
52. Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C, et al. Effect of an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception* 2007;76:190-4.
53. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69(4):S2-S15
54. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A et al. PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-569
55. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig* 2009;29:73-78
56. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-781
57. Mishell DR Jr. An oral contraceptive with 3 approved indications. *J Reprod Med* 2008;53(9):S717-S719
58. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008;53 (9):S729-S741
59. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261-266
60. Paoletti AM, Lello S, Fratta S, Orrù M, Ranuzzi F, Sogliano C, Concas A, Biggio G, Melis GB. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2004;81:645-51
61. Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S, et al. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007;14:63-73
62. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421
63. Caruso S, Agnello C, Intelisano G et al. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:19-23



# La terapia estrogenica vaginale nelle pazienti oncologiche: suggerimenti pratici per migliorare l'accuratezza delle indagini e la qualità di vita delle pazienti

Lino Del Pup

ONCOLOGIA CHIRURGICA GINECOLOGICA, ISTITUTO NAZIONALE TUMORI AVIANO, PORDENONE

## INTRODUZIONE

**L**a carenza estrogenica causa modificazioni anatomiche funzionali del basso tratto genitale che possono rendere più difficili, fastidiose o meno accurate le indagini di screening e di diagnosi precoce del basso tratto genitale e quelle endocavitari. I sintomi legati all'atrofia vaginale si manifestano precocemente ed in modo più marcato nelle pazienti oncologiche e questo contribuisce a ridurre la qualità di vita, anche relazionale, generalmente già fortemente compromessa<sup>1,2,3</sup>. Per questi motivi e per gli scarsi ed in genere trascurabili effetti sistemici la terapia estrogenica in campo oncologico ginecologico andrebbe maggiormente considerata per migliorare la diagnostica precoce in condizioni di atrofia e soprattutto per migliorare la qualità di vita delle pazienti.

## TERAPIA ESTROGENICA TOPICA PER MIGLIORARE L'ACCURATEZZA DELLE INDAGINI DEL BASSO TRATTO GENITALE

**I**n condizioni di ipoestrogenismo la vagina è più facilmente colonizzata da microorganismi di origine intestinale che possono ridurre l'adeguatezza delle colposcitologie (fig. 1). La terapia estrogenica aiuta a mantenere o ripristinare l'ecosistema vaginale ed, insieme alla terapia antimicrobica e all'allontanamento delle secrezioni vaginali, consente di migliorare l'accuratezza diagnostica citologica<sup>4</sup>. Le alterazioni cellulari, spesso distrofiche, sono di difficile valutazione e per questo la diagnosi di ASCUS è circa 2.3 volte più frequente dopo la menopausa<sup>5</sup>. In presenza di ASCUS il rilievo di positività all'HPV DNA è ridotto in menopausa rispetto a quanto accade in premenopausa: il 73% delle ASC-US oltre i quarant'anni sono HPV DNA negative<sup>6</sup>. La probabilità di acquisire infezioni genitali da HPV e la percentuale di clearance si riducono con l'età della donna, ma nel contempo aumenta il rischio di persistenza virale e di alterazioni citologiche di alto grado<sup>7</sup>. L'atrofia postmenopausale può rendere inaccurate o falsamente positive le diagnosi di HSIL per la presenza di alterazioni reattive, come l'iperplasia, l'alterazione della distribuzione della cromatina o l'ingrandimento nucleare<sup>8</sup>.

La terapia ormonale modifica il quadro colposcitologico<sup>9</sup> e può aumentare la diagnosi delle anomalie citologiche<sup>10,11</sup>. In menopausa il riscontro di cellule endometriali benigne nel Pap test è frequente e raramente correlato a patologia endometriale

neoplastica<sup>12</sup>. Tuttavia in uno studio su 29144 donne asintomatiche in postmenopausa la probabilità di patologia endometriale premaligna in presenza di cellule endometriali benigne al Pap test è 40.2 volte maggiore (95% CI 9.4-172.2)<sup>13</sup>. Pertanto in queste donne, in base alla valutazione del rischio individuale endometriale ed agli eventuali sanguinamenti, possono essere necessarie ulteriori indagini come l'ecografia transvaginale e quindi eventuali ulteriori esami come la sonostereografia o l'isteroscopia con biopsia<sup>14,15</sup>.

A causa dell'atrofia menopausale la giunzione squamocollare tende a risalire nel canale cervicale, che spesso è stenotico e difficilmente visualizzabile<sup>16,17</sup>. La colposcopia è quindi più spesso insoddisfacente in quanto non riesce a visualizzare l'intera zona di trasformazione fino alla giunzione squamocollare o a valutare il margine endocervicale profondo. La sensibilità della colposcopia è ridotta dalla maggiore difficoltà a fare adeguate biopsie mirate endocervicali<sup>18</sup>.

Lo studio ALTS<sup>19</sup> ha dimostrato che l'invio alla colposcopia delle donne risultate positive all'HPV DNA, dopo il riscontro di ASCUS o LSIL al PAP è più specifico nelle donne più anziane dove è minore la prevalenza dell'HPV ed è anche economicamente più conveniente. Quindi proprio in postmenopausa l'uso dell'HPV DNA può permettere di selezionare

| PAP test                                                                                 | Colposcopia                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| - Stenosi dell'orifizio uterino esterno                                                  | - Difficile o mancata evidenziazione della giunzione squamocollare             |
| - Risalta della giunzione squamocollare                                                  | - Stenosi dell'orifizio uterino esterno                                        |
| - Facili sanguinamenti alla citologia                                                    | - Scarsa e ritardata reazione all'acido acetico                                |
| - Ridotta cellularità                                                                    | - Ridotta ed irregolare glicogenizzazione e positività al test di Schiller     |
| - Flogosi da alterazioni dell'ecosistema vaginale                                        | - Fragilità mucosa che può creare artefatti (petecchie, erosioni,...)          |
| - Scarsa produzione di fluor vaginale                                                    | - Prolasso uterino e vaginale con relative alterazioni mucose microtraumatiche |
| - Alterazioni reattive e aspecifiche che rendono più difficile la valutazione citologica | - Riduzione-retrazione dei forni vaginali                                      |
| - Sovrastima delle alterazioni citologiche minori                                        | - Lassità delle pareti vaginali che riducono il campo visibile                 |

Tabella 1 - Effetti della carenza estrogenica che peggiorano l'attendibilità del PAP test e della colposcopia

maggiormente le donne che necessitano di una colposcopia. In questo modo di riduce l'ansia<sup>20</sup> e si selezionano meglio le pazienti.

L'atrofia vaginale è una condizione molto frequente ma le pazienti sono riluttanti a riferirne i sintomi al medico, per motivi di pudore o in quanto li ritengono sintomi minori non degni di essere discussi nel controllo oncologico. Pertanto è utile che sia il medico ad indagare attivamente<sup>21</sup> e a obiettivamente i segni di atrofia.

L'uso delle terapie estrogeniche vaginali può risultare utile infatti principalmente nei seguenti casi:

- I. ASCUS al Pap test precedente di cui si desidera discriminare l'origine distrofica, flogistica o displastica;
- II. atrofia marcata che rende difficile o disagiata l'esecuzione del Pap test, della colposcopia o delle indagini endocervicali-endocavitari.

Gli estrogeni topici migliorano il quadro citologico vaginale aumentando il rapporto cellule superficiali - parabasali. L'effetto compare rapidamente entro 4 settimane e l'utilizzo a tal fine può protrarsi per 1-3 mesi, se è necessaria una modificazione più marcata. La terapia va sospesa circa una settimana prima dell'esecuzione del Pap test per evitare che la presenza del farmaco e degli eccipienti in vagina alteri il quadro colposcitologico. Vi sono diversi tipi di terapie estrogeniche vaginali che si possono utilizzare prima di eseguire il Pap test o la colposcopia nelle donne in menopausa. Nel position statement del 2007 della North American Menopause Society (NAMS)<sup>22</sup> sono indicati i principi a cui ispirarsi nell'uso di tali terapie. I diversi estrogeni utilizzati come terapie estrogeniche sono ritenuti equivalenti se usati alle dosi indicate in scheda tecnica. La scelta si basa pertanto sulle preferenze delle pazienti o sull'esperienza del medico<sup>23</sup>. Non è necessario utilizzare un progestinico quando si usano basse dosi di estrogeni topici. Il trattamento può essere anche proseguito finché permangono i sintomi da atrofia vaginale. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo non vi sono stati segni di stimolazione endometriale in base ai risultati delle biopsie endometriali eseguite su 50 donne, sia all'inizio che al termine dello studio<sup>24</sup>. All'atto della prescrizione è pertanto utile sottolineare alla paziente che le controindicazioni ed i rischi descritti sul foglietto illustrativo non hanno rilevanza per una terapia topica a breve termine, a fronte dei benefici elencati (tab. 2).

| Vantaggi                                                                                                                                                              | Svantaggi                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| - Migliore accuratezza diagnostica                                                                                                                                    | - Effetto sistemico e mammario (poco rilevante)        |
| - Minore disagio per la paziente                                                                                                                                      | - Costo della terapia (attualmente dispensata dal SSN) |
| - Minore probabilità di dover ripetere l'indagine                                                                                                                     |                                                        |
| - Minori costi globali                                                                                                                                                |                                                        |
| - Occasione per focalizzare l'attenzione e iniziare a trattare disturbi frequenti e trascurati (dispareunia, infezioni urinarie ricorrenti, bruciori vulvovaginali..) |                                                        |

Tabella 2 - Vantaggi e limiti della terapia estrogenica prima del PAP test e della colposcopia in menopausa quando sono limitati da fenomeni atrofici

Ridurre l'ansia ed i disagi permette di migliorare la compliance ai controlli oncologici e quindi la loro efficacia<sup>25</sup>.

Si elencano i suggerimenti terapeutici delle Società Scientifiche che hanno contemplato nelle loro Linee Guida l'uso di estrogeni topici prima del Pap test o della colposcopia in menopausa.

» Linee Guida sulla gestione della paziente con PAP test anormale della società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) 2006<sup>26</sup>

“Nelle donne in post-menopausa con ASC-US, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico. In questi casi l'esame citologico va eseguito dopo una settimana dalla fine del trattamento.”

» National Guideline Clearinghouse 2006<sup>28</sup>

“Atrophy-associated benign changes in the cervical epithelium is the most common cause of squamous atypia in cytologic testing of postmenopausal patients. Therefore in the postmenopausal patient with ASCUS cytology and atrophy, it is reasonable to treat that condition, then retest (though no published studies address this situation directly). A few studies have demonstrated that 4 to 12 weeks of intravaginal estrogen therapy (conjugated equine estrogen [CEE] 0.5 to 1 gram twice a week or 25 micrograms of estradiol twice a week) are sufficient to reverse the atrophy. Repeat the cytology one week post treatment.”

» Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCS-SP) guidelines 2007<sup>29</sup>

“Women who are estrogen depleted may have atrophic cells on the Pap smear. These may falsely mimic intraepithelial abnormalities and may be reported as ASC-US. In this circumstance, repeating the Pap smear after a course of intravaginal estrogen is recommended (see Appendix 2 for recommended protocol). If the repeat Pap smear is normal (NILM), the woman can return to routine screening.”

## TERAPIA ESTROGENICA TOPICA PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA DELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE GINECOLOGICHE

L'atrofia vaginale nelle pazienti oncologiche insorge prima, è più marcata e ha un maggiore impatto sulla qualità di vita. Inoltre è più difficile da trattare in quanto le pazienti hanno spesso neoplasie ormonosensibili, tendono a non accettare nemmeno il minimo rischio teorico che il trattamento ormonale può avere e sono a maggiore rischio anche di seconde neoplasie per cui il rapporto rischio benefici dei farmaci va personalizzato ed attentamente valutato.

L'efficacia dei trattamenti estrogenici topici è ampiamente dimostrata<sup>30</sup>, ma il punto critico è che è difficile valutare la sicurezza d'uso per la singola paziente oncologica. La letteratura su questo argomento è stata sistematicamente cercata e valutata usando la seguente strategia di ricerca in PubMed: "HORMONES"[Mesh] AND (INTRAVAGINAL OR local[TI] OR topicAL OR Administration, Intravaginal)

AND "Neoplasms"[Mesh] AND (disease-free survival[mh] OR survivor\*) AND female AND humans. Gli studi disponibili sono poco numerosi, la casistica limitata, il tempo di utilizzo ed il follow up troppo brevi, riguardano specifiche neoplasie o solo determinati estrogeni topici. Fattori economici, limiti dati dai comitati etici, e il timore di problemi medico legali in un campo così rischioso, difficilmente permettono di avere a breve dei risultati provenienti da studi prospettici randomizzati adeguatamente ampi. Pertanto molte delle indicazioni pratiche che verranno fornite provengono dall'esperienza specifica maturata nell'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico della SOC di Oncologia Chirurgica Ginecologica dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano, PN.

Innanzitutto è utile raccomandare alle pazienti di tentare di mantenere il più a lungo possibile l'attività sessuale, almeno quando vi sono le condizioni e la situazione comunicativa adeguate per discuterne<sup>31</sup>. Nella maggior parte dei casi i rapporti vengono interrotti soltanto per il timore di conseguenze negative o di provare dolore e in genere le pazienti si sentono imbarazzate a discuterne con il ginecologo o l'oncologo. Quindi parlarne direttamente informa, rassicura, apre il canale comunicativo e permette di affrontare e risolvere eventuali problematiche di dispareunia legata all'atrofia. L'attività sessuale favorisce il mantenimento di un'adeguata distensione ed elasticizzazione dei tessuti, il miglioramento della vascolarizzazione e della funzione muscolare genitale e pelvica. Questo ed i consigli riguardanti lo stile di vita è preferibile darli prima di quelli farmacologici in quanto sono meglio accettati, mettono maggiore sintonia tra paziente e medico e migliorano la compliance alle successive prescrizioni fornite<sup>32</sup>.

Il secondo consiglio riguarda l'uso dei lubrificanti vaginali. In genere le pazienti li hanno già provati, ma con ridotta efficacia per la breve durata d'azione. Specifici prodotti che rimpiazzano perfettamente il fluore fisiologico e hanno speciali capacità bioadesive permettono di superare questi limiti come è stato dimostrato nella popolazione di donne non oncologiche<sup>33,34</sup> e anche da studi fatti nell'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico, nelle pazienti oncologiche<sup>35,36</sup>.

Il terzo consiglio è di informare sui benefici della terapia estrogenica topica<sup>37,38</sup>, non trascurando di discutere apertamente dei possibili rischi e dei limiti alle conoscenze sulla loro reale entità in campo oncologico<sup>39,40</sup>. Glissare su questi temi è peggio che affrontarli direttamente informando e tentando di correggere eventuali conoscenze distorte o allarmistiche.

Si stima che il rischio oncologico mammario aumenti del 29% [OR 1.29 (95% CI 1.15-1.44;  $p < 0.001$ )] per ogni raddoppiamento delle concentrazioni ematiche di estradiolo (E2).<sup>41</sup> L'aumento relativo sembra più importante del valore assoluto. Labrie nel 2009<sup>42</sup> ha riportato in 20 donne un incremento dei livelli ematici di estradiolo di 5.4 volte dopo l'applicazione vaginale di 1 g (0.625 mg) CEE (conjugated equine estrogens) o di estradiolo cp vaginali alla dose 25 mcg. L'aumento dell'estrone è stato di 5 volte con CEE ed 1.5 volte con l'E2. Questi dati ci hanno indotto a studiare se vi fossero effetti sistemici anche con il promestriene che viene usato preferenzialmente quando è necessario evitare effetti ormonali sistemici. Questa molecola ha dimostrato infatti di non stimolare l'endometrio e di non modificare i livelli circolanti di gonadotropine o estradiolo<sup>43,44,45</sup>.

Abbiamo finora studiato 15 pazienti oncologiche che si erano rivolte presso l'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico dell'Istituto nazionale tumori, CRO di Aviano lamentando secchezza vaginale o dispareunia. Il promestriene è stato usato quotidianamente per via vaginale alla dose di 10 mg / die. Gli effetti sono stati valutati prima e dopo il trattamento usando scale analogiche, il colposcopio e la metodica di dosaggio dell'estrone solfato (E1S) molto sensibile e precisa detta liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). L'E1S è stato scelto come indicatore del pool estrogenico circolante. La lubrificazione vaginale è aumentata da 3 (2-4) a 5.6 (4-8) differenza risultata significativa ( $p = 0.008$ ). La dispareunia si è ridotta da 6.4 (6-8) a 3.6 (2-5) ( $p = 0.007$ ). Il pH vaginale medio all'inizio dello studio era 5.52 (4.8-6.2) sceso dopo un mese a 4.48 (4.2-5.4) ( $p = 0.043$ ). Il livelli di E1S non sono invece cambiati ( $p = 0.5$ ). Quindi il promestriene sembra essere benefico a livello vaginale, ma senza rischi di stimolazione sistemica.

Il trattamento con promestriene ha anche ridotto le ASCUS legate a ipotrofia, anche se il numero limitato impedisce una adeguata analisi statistica. Altri Autori<sup>46</sup> hanno rilevato un miglioramento significativo della diagnostica del basso tratto genitale utilizzando il promestriene.

L'assorbimento vaginale degli estrogeni è maggiore all'inizio del trattamento quando la mucosa è sottile e poi si riduce quando la mucosa si ispessisce. Quindi è rassicurante che non vi siano effetti sistemici rilevabili nemmeno nel primo mese nel nostro studio. Se si desidera ridurre ulteriormente il potenziale assorbimento si può iniziare a dosi dimezzate per le prime due settimane<sup>47</sup>. Iniziare con basse dosi, dopo aver informato la donna che il beneficio sarà rilevabile nel medio lungo termine è preferibile anche perché non si rilevano relazioni tra i livelli sistemici ed i benefici vaginali<sup>48</sup>.

## SINTESI E CONSIGLI PRATICI

**L**e pazienti oncologiche avrebbero più spesso, precocemente e per periodi più protratti bisogno di utilizzare estrogeni per via vaginale, rispetto alle coetanee non affette da neoplasie. I benefici di tali trattamenti sono infatti ampiamente documentati e di seguito vengono riportati alcuni consigli pratici tratti dall'esperienza e dalla letteratura. (49-55) Il limite all'uso di estrogeni topici è il timore che la pur minima quota assorbita possa stimolare la crescita di foci neoplastici ormonosensibili occulti. Il promestriene ha dimostrato di agire solo a livello dell'epitelio vaginale, tuttavia il rapporto tra i benefici e i potenziali rischi vanno valutati per ciascuna paziente e con lei discussi in modo da coinvolgerla nella scelta terapeutica.

## CONSIGLI PER L'UTILIZZO DEGLI ESTROGENI TOPICI NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE

- I. Ricordare che le pazienti oncologiche hanno mediamente più necessità di trattare l'atrofia genitale in quanto questa insorge in genere precocemente, in modo più brusco, è più marcata e più duratura.
- II. Nel contempo però spesso gli estrogeni sono controindicati o per la particolare situazione emotiva vengono rifiutati anche da pazienti oncologiche che non hanno controindicazioni specifiche.

- III. Per valutare se prendere in considerazione la terapia, considerato che le pazienti sono riluttanti ad esporre direttamente i sintomi atrofici vaginali e sessuali, è consigliabile indagare direttamente ed attivamente da parte del medico: in questo modo emerge un disagio sommerso legato ai problemi atrofici vaginali.
- IV. Va sempre comunque consigliato, nei modi e nei momenti comunicativi opportuni, di proseguire il più a lungo possibile l'attività sessuale perchè questo aiuta a mantenere pervia, elastica e meglio vascolarizzata la vagina, anche in assenza di estrogeni.
- V. Gli esercizi perineali aiutano ulteriormente a migliorare la vascolarizzazione locale e permettono di comandare meglio volontariamente questi muscoli e di tenerli più rilassati durante il coito evitando circoli viziosi contrattura- dispareunia- contrattura ulteriore.
- VI. Cercare di cogliere se vi sono anche problematiche psichiche o relazionali che possono contribuire ad alimentare il disagio attribuito all'atrofia genitale.
- VII. Dare consigli sullo stile di vita in accordo con il codice di prevenzione neoplastica (controllo del peso corporeo, almeno 5 porzioni di verdure o frutta al giorno, almeno mezz'ora al giorno per 5 giorni alla settimana, ...) riduce il rischio neoplastico controbilanciando l'eventuale minimo effetto sistemico degli estrogeni topici.
- VIII. Indagare sull'abitudine al fumo che peggiora anche i sintomi da atrofia genitale ed indurre a sopsenderlo.
- IX. Ricerare e trattare eventuali cause o concause allergiche, irritative o flogistiche dei disturbi vaginali e sessuali che la sola terapia endocrina non può eliminare.
- X. Consigliare l'uso di lubrificanti preferendo quelli con maggiore durata di effetto e preferibilmente che si sono dimostrati efficaci per le specifiche esigenze delle pazienti oncologiche: a volte è necessario provarne diversi prima di trovare quello più adatto.
- XI. Se le precedenti misure sono state affrontate e non sono sufficienti proporre l'uso degli estrogeni topici ed informare dei benefici e dei possibili rischi.
- XII. Non usare mai estrogeni topici nelle donne che utilizzano inibitori dell'aromatasi.
- XIII. Discutere della terapia, oltre che con la paziente, anche con l'oncologo di riferimento e con il medico di medicina generale, coinvolgendoli o almeno contattandoli, coinvolgendoli o scrivendo loro in modo che non favoriscano l'interruzione precoce del trattamento.
- XIV. Cercare di inserire le pazienti oncologiche in trattamento estrogenico in studi in modo da poter raccogliere dati che aiutino la comunità medico-scientifica ad utilizzare in modo più sicuro tale terapia.
- XV. Il promestriene sembra essere un'ottima prima scelta in campo oncologico in quanto l'esperienza clinica accumulata negli anni e gli studi specifici indicano che agisce solo sull'epitelio vaginale.
- XVI. Iniziare con dosaggi bassissimi ed aumentarli gradualmente in modo da rendere sin dall'inizio irrisoria la quota assorbita ed informando che i benefici si percepiscono dopo lunghi periodi di assunzione.
- XVII. Seguire le pazienti nel tempo, motivarle e rassicurarle per garantire una migliore compliance al trattamento.
- XVIII. Essere pronti a cogliere eventuali effetti collaterali o sintomi e segni di effetti avversi o rischi ed eventualmente modificare ed adattare il trattamento estrogenico topico.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Schover L. R. Premature Ovarian Failure and Its Consequences: Vasomotor Symptoms, Sexuality, and Fertility J. Clin. Oncol. 2008; 26(5): 753 – 758
2. Del Pup L. La preparazione al pap test ed alla colposcopia in menopausa. MD Medicinæ Doctor 2003; X (24): 42-43
3. Montanari GR. La patologia cervico-vaginale nella terza età. Aspetti colposcopici nella terza età. In: Chiantera A. Il benessere nella terza età. CIC Ed. Internazionali Roma 2002: 195-201
4. Kotaska A.J., Matic J.P. Cervical cleaning improves Pap smear quality CMAJ. 2003; 169(7): 666-669
5. Flynn K. Diagnosis of ASCUS in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. Diag Cytopathol 2001 (24): 132
6. Johnston E. I., Mogani S. Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women Cancer Cytopathology 2007; 111 (3): 160-165
7. Castle P.E., Schiffman M., Herrero R. et al. A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infectious Diseases 2005; 191: 1808-1816
8. Saad R.S., Kanbour-Shakir A., Lu E. Cytomorphologic Analysis and Histological Correlation of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Postmenopausal Women Diagn. Cytopathol. 2006; 34: 467-471
9. Gupta S., Kumar N., Singhal N. et al. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy Diagn. Cytopathol. 2006; 34: 676-681
10. Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M. et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial JAMA 2003; 290: 1739-1748
11. Yasmeen S., Romano P., Pettinger M. et al. Incidence of Cervical Cytological Abnormalities With Aging in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial Obstet Gynecol 2006 108: 410-419
12. Kapali M., Agaram N., Dabbs D. et al. Routine endometrial sampling of asymptomatic premenopausal women shedding



- normal endometrial cells in papanicolaou tests is not cost effective. *Cancer Cytopathology* 2007; 111 (1): 26-33
13. Siebers A.G., Verbeek L.M., Massuger L.F. et al. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology *Int J Gynecological Cancer* 2006; 16(3):1069-1074
  14. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 32 p
  15. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355
  16. Baldauff J.J. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynec Scand* 1997 (76): 468
  17. Guaschino S. Habitat vaginale in relazione alla carenza e alla sostituzione estrogenica. *Atti Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale* 2000, CIC ROMA, 2001
  18. Gage J.C., Hanson V.W., Abbey K. Et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:264-272
  19. Kulasingam S.L., Kim J.J., Lawrence W.F. et al. Effectiveness Analysis Based on the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) *Journal of the National Cancer Institute* 2006 98(2):92-100
  20. Galaal KA, Deane K, Sangal S, Lopes AD. Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006013. DOI:10.1002/14651858.CD006013.pub2
  21. Johnston S.L., Farrell S.A. S O G C clinical practice guideline The detection and management of vaginal atrophy *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503-8
  22. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69
  23. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women [Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4 DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub2
  24. Foidart J.M. et al. Double blind placebo controlled evaluation of the efficacy of a sustained release vaginal formulation of estriol in alleviating urogenital and systemic menopausal complaints. *Maturitas* 1991; 13: 99-107
  25. Cullen J. Schwartz M.D., Lawrence W.F. et al. Short-Term Impact of Cancer Prevention and Screening Activities on Quality of Life *J Clin Oncol* 2004 22: 943-952
  26. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale. Linee Guida. Gestione della paziente con pap test anormale. Edizione 2006. In: *La Colposcopia* Artoli Ed. Modena Dic. 2006; XXI(1)
  27. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J., Spitzer M., Wilkinson E.J., Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355
  28. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Initial management of abnormal cervical cytology (pap smear) and HPV testing. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 32 p
  29. Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCSP) Screening for cervical cancer: revised 2007 Produced by ACCSP Colposcopy Quality Improvement Committee 2005.04.21
  30. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727
  31. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colborn D. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. *J Am Med Assoc* 1983;249:2195-8
  32. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomised controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054-64
  33. Paternoster M.D., Amoroso M.D., Di Oto A., Surico N. A vaginal fluor stimulant (mifluor, vaginal gel) for relief of symptoms and signs of vaginal dryness. *European Bulletin of Drug Research* 2008; 16: 1-4
  34. Amoroso E. et al. Non hormonal approach to relieve symptoms of postmenopausal vaginal hypotrophy. Clinical experience with Mifluor, the vaginal fluor stimulant. *Eur. Bull. Dr. Res.* 2009;17:9-14.
  35. Del Pup L. How to treat vaginal atrophy and dyspareunia in oncological patients ? Abstract 13° World Congress on Human reproduction 2009.
  36. Del Pup L. Come trattare la secchezza vaginale senza usare terapie ormonali. *Rivista di Ginecologia Consultoriale*, 2010.
  37. Palacios S., Castelo-Branco C. Canelo M.J., Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy *Maturitas* 2005; 50(2): 98-104
  38. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review) 2006 Oct 18;(4):CD001500
  39. Ponzon R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005; 41:2673-2681
  40. Trinkaus M., Chin S., Wolfman A., Simmons C, Clemons M. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer Survivors Be Tre-

- ated with Topical Estrogens? *The Oncologist* 2008;13:222–231
41. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606–616
  42. Labrie F, Cusan L, Gomez J.L., Côté I, Bérubé R., Bélanger P., Martel C., and Labrie C. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(1): 30–36
  43. Borrelli A.L., Casolaro A.M., Espósito G., Berlingieri D., *Attività biologica del promestriene sul tratto genitale della ratta castrata*, *Minerva Ginecol* 1990; 42(11): 467—472
  44. Belaish J., Thomas J.L., Becker, Lumbroso M. Esperienza francese ed europea con il promestriene. In: Bottiglioni F. *Il cimaterio femminile*. Torchio de Ricci 1988: 29–44
  45. Campana G., Di Francesco G. Menopausal syndrome: clinical experiences with promestriene. *Ann Ost Med Pren* 1976; 3: 1–9
  46. Piccoli R., Mandato V.D., Lavitola G., Acunzo G., Bifulco G., Tommaselli G.A., Attianese W., Nappi C. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: Implications for management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;140: 269–274
  47. Pschera B., Hjerpe A., Carltröm K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest* 1989; 27: 204–208
  48. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Julia MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52:S46–S52.
  49. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090–3096
  50. Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women—a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:383–385.
  51. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179–187
  52. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health* 2002;11:857–877
  53. Shulman LP, Portman DJ, Lee WC, et al. A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: implications for clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17:569–578
  54. Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:391–405.
  55. Wolff J.P., Cachelou R., Guerité N., Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa, *Maturitas* 1982;4: 239—246

# Prevenzione e trattamento della Osteoporosi Postmenopausale: terapie attuali ed opzioni future

Stefano Lello, Francesca Guardianelli

UNITÀ DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, FISIOPATOLOGIA DELLA MENOPAUSA ED OSTEOPOROSI,  
ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS, ROMA

## INTRODUZIONE

**“L’**Osteoporosi è definita come un disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell’osso che predispone una persona ad un incremento del rischio di fratture. La resistenza dell’osso riflette l’integrazione tra densità dell’osso e qualità dell’osso<sup>1</sup>. La nuova definizione della osteoporosi, rispetto alla precedente del 1990 (“L’osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una bassa massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che porta ad una aumentata fragilità ossea e ad un conseguente aumento del rischio di frattura”<sup>2</sup>, pone l’attenzione sull’aspetto della resistenza dell’osso, intesa come capacità di resistere ai traumi ed ai carichi biomeccanici che lo scheletro deve essere in grado di sopportare. L’aspetto nuovo, introdotto con la definizione del 2001, è rappresentato dal parametro della qualità dell’osso. La qualità dell’osso è definita come la somma di diverse componenti (turnover, architettura, accumulo di microfratture, mineralizzazione, qualità della matrice)<sup>3</sup> (Fig. 1).

Di fatto, ogni terapia tende ad esercitare una qualche modulazione dei processi che sottendono al metabolismo ed alla costruzione e mantenimento della struttura e densità del tessuto osseo.

## OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURA

**C**ome dimostrato dal lavoro di Lindsay pubblicato su JAMA nel 2001<sup>4</sup>, il rischio di frattura aumenta con il numero delle pregresse fratture da osteoporosi. Infatti, la presenza di una precedente frattura è un importante fattore di rischio per successive fratture. Ad esempio, una pregressa frattura vertebrale a partire dall’età di 50 anni appare in grado di aumentare il rischio di frattura di femore di 2 volte. D’altra parte, un frattura vertebrale precedente aumenta il rischio di successiva frattura vertebrale di 7.4-12.6 volte. Il concetto è che la presenza di una pregressa frattura vertebrale aumenta in modo importante il rischio di successive fratture. Quindi, il fine della gestione clinica delle fratture da osteoporosi sarebbe quello di prevenire la prima frattura<sup>4,5</sup>.

I fattori più importanti che determinano il rischio di sviluppare una osteoporosi sono il picco di massa ossea (il massimo valore di densità minerale ossea che viene raggiunto nella vita di un individuo) e la quantità di osso che viene perduto in seguito. Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea (intorno all’età di 25-30 anni), si ha un declino della massa ossea piuttosto lento (circa 0.5 % all’anno). Al momento della menopausa, la velocità della perdita di massa ossea aumenta in modo importante. Nelle donne, la densità ossea inizia a ridursi in modo importante al momento della riduzione menopausale della attività delle ovaie. La perdita è dovuta ad un doppio processo: la riduzione dei livelli di estrogeni e l’effetto dell’invecchiamento. Nei primi anni, la perdita di osso è massima e può essere circa del 5% all’anno per l’osso trabecolare della colonna2. La perdita di osso corticale negli anni perimenopausali è più lento rispetto all’osso trabecolare. Dopo qualche anno, il tasso di perdita ossea declina a meno dell’1% annualmente<sup>6,7</sup>.

Lo Studio N.O.R.A. (National Osteoporosis Risk Assessment)<sup>8</sup> ha valutato la relazione continua tra bassa densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) ed il tasso di frattura, espresso come numero di donne con frattura per 1000 soggetti-anni di osservazione, osservando anche il numero assoluto delle donne che hanno una frattura incidente entro un dato intervallo di T-score. Questo valore è una funzione del tasso di frattura moltiplicato per la distribuzione della popolazione entro quell’intervallo di T-score. Si è evidenziato come i tassi di frattura siano massimi in donne con i valori minimi di T-score, e questo era quanto ci si sarebbe potuto attendere.

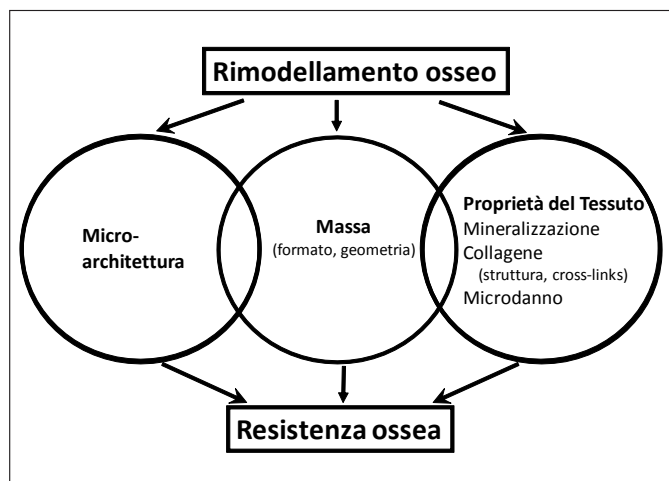


Fig. 1 Determinanti della resistenza ossea

Comunque, l'82 % delle donne con fratture avevano valori di T-score sopra -2.5, ed il 67 % delle donne avevano un T-score sopra -2.0, mentre il 52 % dei soggetti che presentavano una frattura incidente da osteoporosi entro 1 anno di osservazione avevano uno score del BMD tra -1.0 e -2.5. Ciò significa che non è necessario avere una riduzione di tessuto osseo che rientri nella definizione di osteoporosi (riduzione del T-score oltre -2.5) per essere a rischio di frattura, ma il processo degenerativo che porta ad una diminuzione critica della resistenza dell'osso inizia prima, quando il T-score si pone nell'intervallo di valori identificato generalmente come osteopenia. Evidentemente, il concetto di qualità dell'osso, associato a quello classico di densità, può essere utile per comprendere questo fenomeno.

Le conseguenze drammatiche delle fratture a osteoporosi sono note, come la disabilità permanente ed il rischio di decesso. Infatti, le fratture di femore e di vertebra sono gravate da un importante aumento del rischio di morte per le sequele che possono comportare (es., alterazioni della dinamica toracica con conseguenze di tipo cardio-polmonare, polmonite ipostatica, etc.)<sup>9</sup>.

A proposito del trattamento, è opportuno innanzitutto ricordare il ruolo del calcio e della vitamina D, i quali appaiono essere, come riportato in diverse linee guida, fondamentali come supplemento, specie per ciò che riguarda la vitamina D, alle varie terapie farmacologiche specifiche per l'osteoporosi, pena una riduzione degli effetti terapeutici desiderati (10). Inoltre, è bene tenere presente che esistono degli approcci non farmacologici che possono essere adottati da tutti i soggetti, indipendentemente dal loro rischio di frattura specifico (Tabella 1).

Approcci non farmacologici alla prevenzione/gestione della osteoporosi postmenopausale

1. Assunzione adeguata di calcio e proteine con la dieta
2. Attività fisica regolare
3. Riduzione dell'assunzione di alcool
4. Evitare fumo
5. Riduzione del rischio di caduta
6. Raccomandare i protettori femorali nei soggetti che presentano aumentato rischio di caduta

Tabella 1

Vari sono i trattamenti attualmente disponibili per la prevenzione ed il trattamento di osteopenia ed osteoporosi (Tabella 2). Passeremo ora in rassegna alcuni di questi trattamenti, mentre, nella parte finale di questa review, verranno presentate alcune molecole che dovrebbero essere disponibili in un prossimo futuro.

Farmaci attualmente utilizzati per prevenzione/trattamento dell'osteoporosi

- |                                                                     |                             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| - Terapia Ormonale Sostitutiva (ERT-HRT)                            | - Ormone Paratiroideo (PTH) |
| - Tibolone                                                          | - Teriparatide (PTH 1-34)   |
| - SERMs/Raloxifene                                                  | - Stronzio ranelato         |
| - Bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato) |                             |

Tabella 2

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS)

La TOS, attualmente, non rappresenta un trattamento di prima scelta per il trattamento della osteoporosi, ma, senza dubbio, è una terapia che, seppur somministrata per altri motivi (es., vampate o sudorazioni) è in grado di proteggere il tessuto osseo, non solo in termini di BMD (11), ma anche di riduzione significativa del rischio di frattura vertebrale (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.44-0.98) e femorale (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.45-0.98) (12). Un dato interessante, portato alla attenzione negli ultimi anni, è come le basse dosi di estrogeni siano in grado di avere effetti comparabili con le dosi standard della TOS sulla BMD nei vari siti scheletrici sia per via orale sia per via transdermica<sup>13,14</sup>. Ciò tende a migliorare il rapporto beneficio/rischio globale degli effetti del trattamento con estrogeni a livello scheletrico (15). Per ciò che riguarda la azione globale degli estrogeni sulle cellule ossee, esistono vari meccanismi che spiegano i benefici effetti di questi ormoni sullo scheletro: a) l'estrogeno si lega ai recettori estrogenici presenti su osteoblasti ed osteoclasti (entrambi presentano ERα e ERβ). b) l'estrogeno stimola gli osteoblasti a produrre fattori che indirettamente controllano la formazione e la funzione degli osteoclasti (TGF-β, IL-1, sistema RANK-RANKL-Osteoprotegerina).

## TIBOLONE

Il tibolone, un composto sintetico con attività di tipo estrogenico, progestinico ed androgenico, agisce sull'osso attraverso un meccanismo di tipo estrogenico, come testimoniato dal fatto che soltanto un antiestrogeno è in grado di ridurre la sua azione, cosa che non si verifica con un antiandrogeno o un antiprogestinico<sup>16</sup>. Il tibolone è attivo sul tessuto osseo, mantenendo i valori di BMD alla dose standard di 2.5 mg al giorno, ma anche alla dose di 1.25 mg al giorno, sia a livello vertebrale sia a livello femorale<sup>17</sup>. In termini di guadagno di BMD, il tibolone, alla dose di 1,25 mg/die, si è dimostrato globalmente più potente del raloxifene alla dose di 60 mg/die a livello vertebrale e femorale<sup>18</sup>. Ma, in maniera più importante, lo studio LIFT (Long Term Intervention on Fractures with Tibolone)<sup>19</sup> ha dimostrato che il tibolone, alla dose di 1.25 mg/die è in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali (RH = 0.55; I.C. 95 %: 0.41-0.74) e di fratture non vertebrali (RH = 0.74; I.C. 95 %: 0.58-0.93). Peraltro, l'entità della riduzione del rischio di frattura vertebrale dimostrata nella studio LIFT è simile a quella riscontrata in studi con estrogeni, bisfosfonati e raloxifene.

## MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS, SERMS)

### Raloxifene

I SERMs, ed in particolare il Raloxifene (RLX), non hanno una struttura steroidea, ma interagiscono con il recettore estrogenico in maniera differente a base al tessuto considerato, cosicché risultano in grado di esercitare effetti di tipo estrogeno-agonista su alcuni tessuti (come il tessuto osseo) o effetti di tipo estrogeno-antagonista su altri studi (come il tessuto mammario). Il RLX ha dimostrato di aumentare il BMD a livello vertebrale e femorale<sup>20,21</sup> e di ridurre significativamente il rischio di frattura vertebrale sia nel gruppo con fratture preva-



lenti (RR=0.70; IC 95 %: 0.56-0.86) sia nel gruppo senza fratture prevalenti (RR=0.45; IC 95 %: 0.29-0.71)<sup>21</sup>. RLX, però, non ha mostrato differenze significative rispetto al placebo sul rischio di fratture femorali. Un dato interessante, riguardo il ruolo nella prevenzione della osteopenia/osteoporosi svolto dal RLX, è quello che il trattamento con RLX riduce significativamente il passaggio dalla condizione di osso normale alla condizione di osteopenia, sia a livello vertebrale (RR= 0.23; IC 95%: 0.00-0.81) sia a livello femorale, seppur soltanto come trend (RR= 0.43; IC 95%: 0.11-1.06)<sup>22</sup>; anche il passaggio da osteopenia ad osteoporosi appare essere prevenuto in modo importante con il trattamento con RLX (RR=0.13; IC 95%: 0.00-0.37 per la colonna lombare; nessuna paziente ha sviluppato osteoporosi a livello femorale)<sup>22</sup>.

### Bisfosfonati

I bisfosfonati sono un gruppo di composti che, legandosi selettivamente sulle zone di tessuto osseo sottoposte a rimodellamento, esercitano una azione di tipo antiassorbitivo (tramite riduzione della attività osteoclastica) sul tessuto osseo, attraverso la riduzione del turnover osseo e l'aumento della BMD. A ciò consegue un miglioramento della architettura e della mineralizzazione dell'osso, con aumento della resistenza dell'osso e riduzione del rischio di frattura<sup>23-28</sup>. I bisfosfonati che, attualmente, hanno a sostegno della loro efficacia antifratturativa su vertebra e su fratture non vertebrali (come femore o polso) sono alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato, con differenze tra le varie molecole per ciò che concerne la entità della riduzione a livello vertebrale o femorale e la rapidità di azione nel ridurre il rischio di frattura. In particolare, Alendronato (ALN) e Risedronato (RIS), i bisfosfonati più studiati allo stato attuale con lunghi periodi di osservazione, sono in grado di aumentare la BMD in modo significativo dopo un periodo di osservazione di 3 anni (aumento del 10 % per l'ALN e del 6% per il RIS) e di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese le fratture di femore)<sup>29-32</sup>. In modo interessante, ALN ha determinato una buona qualità dell'osso rispetto al placebo in uno studio di osservazione dopo 2 o 3 anni di trattamento con ALN, effettuato su biopsie ossee esaminate con micro-CT e con istomorfometria; il trattamento con ALN era associato, rispetto al placebo, con 20 % di aumento del volume osseo, 11 % in più nel numero di trabecole, 11 % in più dello spessore trabecolare e riduzione dello spazio inter-trabecolare in misura del 15%<sup>33</sup>. Tali dati sono stati recentemente confermati in uno studio che ha mostrato come, anche dopo un periodo di trattamento di 10 anni con ALN, non vi sia ipermineralizzazione dell'osso, con un effetto terapeutico sostenuto nel tempo<sup>34,35</sup>. Anche per ciò che riguarda il RIS, è stato dimostrato che questa molecola promuove una normale qualità dell'osso<sup>36</sup>.

### Stronzio Ranelato

Lo stronzio ranelato (SR) è un composto che appare esercitare un duplice meccanismo di azione, stimolando gli osteoblasti (e quindi la neoformazione ossea) ed inibendo gli osteoclasti (e quindi il riassorbimento osseo)<sup>37</sup>. Lo SR è in grado di aumentare la BMD a livello lombare e femorale, e di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Lo SR ha dimostrato di ridurre anche il rischio di fratture

di femore, in un sottogruppo ad alto rischio<sup>38,39</sup>. Va ricordato come gli incrementi nei risultati densitometrici siano dovuti per circa il 50 % al maggior peso molecolare dello stronzio<sup>10</sup>.

### Ormone paratiroideo (PTH) e Teriparatide (PTH 1-34)

Il paratormone, somministrato in maniera continua, esplica una azione di tipo catabolico sul tessuto osseo, mentre una somministrazione quotidiana risulta in un effetto di tipo anabolico, stimolando la differenziazione e l'attività degli osteoblasti. La frazione 1-34 del PTH è in grado di aumentare significativamente la BMD in diversi siti scheletrici e di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali per un periodo di osservazione di 18 mesi<sup>40</sup>. La somministrazione, con prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale, di teriparatide o di ormone paratiroideo è riservato, secondo la Nota 79, ai "soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit.d3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore" (G.U. della Repubblica Italiana – Serie generale – n.180 del 5-8-2009); la nota 79 per la prescrizione di teriparatide ed ormone paratiroideo si applica anche a soggetti non precedentemente trattati con gli altri farmaci della nota 79, che presentino cumulativamente 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica con piano terapeutico per ormone paratiroideo e teriparatide ed il trattamento può avere una durata complessiva di 18 mesi.

## OPZIONI FUTURE

### Bazedoxifene (BZA)

Il bazedoxifene è un modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), sviluppato dal RLX con sostituzione del core benzotiofenico con anello indolico, che si lega a ER alfa ed ER beta con alta affinità. Si comporta come antagonista a livello dell'utero (diminuzione della stimolazione endometriale estrogeno-dipendente) e della mammella (inibizione della proliferazione cellulare)<sup>41</sup>. BZA ha dimostrato, in uno studio della durata di 2 anni controllato versus placebo e trattamento attivo (RLX), di essere in grado di prevenire la perdita ossea e ridurre il turnover osseo in una popolazione di donne in postmenopausa con BMD normale o basso (T-score a livello vertebrale o femorale tra -1 e -2.5, quindi una popolazione di pazienti osteopeniche), in maniera sovrapponibile al RLX e significativamente differente rispetto al placebo<sup>42</sup>. In un altro studio<sup>43</sup> BZA ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali in una popolazione di donne in postmenopausa con diagnosi di osteoporosi; le pazienti ricevettero una terapia quotidiana con BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg, o placebo. L'incidenza di nuove fratture vertebrali a 3 anni di trattamento fu significativamente ridotta con BZA 20 mg (HR= 0.58; IC 95%: 0.38-0.89; Riduzione del Rischio Relativo RRR= 42 %), BZA 40 mg (HR= 0.63; IC 95%: 0.42-0.96; RRR= 37%), RLX 60 mg (HR= 0.58; IC 95%: 0.38-0.89; RRR= 42%). L'effetto del trattamento era simile nelle donne con e senza fratture vertebrali prevalenti. Nella popolazione globale di studio (n=7492), la incidenza di fratture non vertebrali non era significativa-

mente differente con BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg o placebo. Una analisi post-hoc in un gruppo di soggetti ad alto rischio (T-score collo femorale di  $-3.0$  o minore, 1 o più fratture vertebrali o gravi, o fratture vertebrali multiple;  $n = 1772$ ), ha mostrato come BZA a 20 mg ha ridotto significativamente il rischio di fratture non vertebrali rispetto al RLX 60 mg ( $p = 0.05$ ) ed al placebo ( $p=0.02$ ). Al BZA sono stati aggiunti gli estrogeni coniugati equini (ECE) in una associazione denominata TSEC (Tissue-Selective Estrogen Complex). Tale TSEC ha dimostrato, nell'animale da esperimento come BZA eserciti una protezione nei confronti dello stimolo sul tessuto uterino esercitato degli ECE e come sul tessuto osseo venga esercitato uno stimolo che porta ad aumento del BMD con una normale qualità dell'osso<sup>44</sup>. In uno studio su pazienti in postmenopausa<sup>45</sup>, effettuato per valutare l'efficacia del TSEC per la prevenzione della osteoporosi postmenopausale, la associazione BZA/ECE è stata somministrata con diversi dosaggi di BZA (10, 20 o 40 mg) ognuno con ECE (0.625 o 0.45 mg); sono stati somministrati anche RLX (60 mg) e placebo. La BMD è aumentata significativamente con tutte le dosi di BZA/ECE in confronto al placebo a livello lombare e del femore totale, e per la maggior parte delle dosi di BZA/ECE in confronto al RLX a livello lombare. Per ciò che riguarda i markers del metabolismo osseo, l'osteocalcina e l'N-telopeptide sono diminuiti con tutte le dosi di BZA/ECE in confronto al placebo e con la maggior parte delle dosi di BZA/ECE in confronto con il RLX. La conclusione dello studio è che il TSEC è in grado di ridurre il turnover osseo e la perdita ossea in donne in postmenopausa a rischio di osteoporosi.

#### Denosumab

Il ligando dell'attivatore del recettore del fattore nucleare  $\kappa$ -B (RANKL), è una proteina espressa dalle cellule stromali osteoblastiche, e risulta essere il primo mediatore della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti. Il RANKL è responsabile del riassorbimento osseo mediato dagli OC in varie condizioni. L'osteoprotegerina è un recettore solubile che lega il RANKL (inibendone la azione biologica) ed è un regolatore endogeno della via RANK-RANKL. Il Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG2) che lega il RANKL con alta affinità e specificità e blocca l'interazione tra RANKL e RANK, mimando gli effetti endogeni della osteoprotegerina, infatti previene la interazione

del RANKL con il RANK, il suo recettore, sugli osteoclasti e sui sui precursori, bloccando la formazione, la funzione, e la sopravvivenza degli osteoclasti. Il denosumab ha mostrato di aumentare la BMD a livello lombare, femorale e total body, con una diminuzione dei markers del metabolismo osseo in uno studio della durata di 24 mesi<sup>46</sup>; a tale aumento del BMD si associava una riduzione dei markers di riassorbimento osseo in confronto con gli effetti del placebo. In maniera più interessante, il trattamento con Denosumab 60 mg sottocute ogni 6 mesi per 3 anni ha mostrato di ridurre il rischio di frattura nella osteoporosi postmenopausale, con una significativa riduzione del rischio relativo di frattura vertebrale (RR= 0.32; IC 95 %: 0.26-0.41), di frattura femorale (RR= 0.60; IC 95 %: 0.37-0.97) e di frattura non vertebrale (RR= 0.80; IC 95 %: 0.76-0.95)<sup>47</sup>.

#### Odanacatib

Odanacatib (ODN) è un inibitore specifico della catepsina K, una proteasi responsabile della degradazione del collagene di tipo I a livello delle cellule osteoclasti che; in altre parole, la catepsina K agisce nello spazio tra l'osteoclasta e l'osso<sup>48</sup>. L'inibitore ODN della catepsina K blocca l'azione di questo enzima che riassorbe il tessuto osseo, senza distruggere l'osteoclasta. In uno studio della durata di 2 anni<sup>49</sup> in donne in postmenopausa con bassa massa ossea, un trattamento settimanale con ODN alle dosi di 3, 10, 25, o 50 mg ha prodotto un aumento del BMD a livello lombare e femorale dose-dipendente. Inoltre<sup>50</sup>, il trattamento con ODN settimanale (dosi  $\geq 25$  mg) per 3 settimane o quotidiano (dosi  $\geq 2.5$  mg) per 21 giorni ha comportato una importante riduzione dei markers di riassorbimento osseo (CTx e NTx).

### CONCLUSIONI

Il panorama dei trattamenti per la prevenzione e la terapia della osteopenia e della osteoporosi offre una serie di molecole che consentono una gestione della salute dell'osso in base alla età, al quadro ormonale, ai fattori di rischio ed allo stato scheletrico della singola paziente (Fig. 2). Le nuove molecole, che saranno a disposizione in un prossimo futuro, appaiono caratterizzate da una selettività di azione maggiore, e sfruttano meccanismi e sistemi sempre più vicini alla fisiologia dell'osso, per proteggere lo scheletro dalla minaccia della osteopenia/osteoporosi.

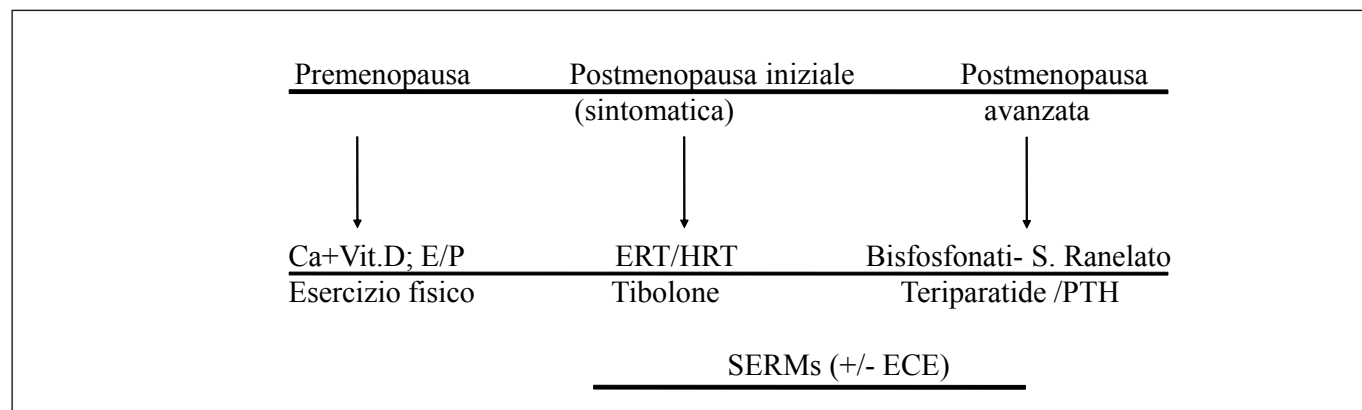


Figura 2 - Osteopenia/osteoporosi: Timing di prevenzione e trattamento

{BIBLIOGRAFIA}

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, JAMA 2001; 285:785-795.
2. World Health Organization (WHO), 1994.
3. Seeman E. Bone Quality. Adv Osteoporosis Fract Manag 2002, 2(1): 2-8.
4. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001;285:320-23.
5. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991;114:919-923.
6. Birdwood GB. Understanding Osteoporosis and Its Treatment. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996;
7. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. Ann Int Med 1987;106:40-5.
8. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164:1108-1112.
9. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporosis Int. 2000;11:556-561.
10. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filippini P, Fiore E, Frediani B, Giannini S, Gonnelli S, Isaia GC, Luisetto G, Mannarino E, Marocci C, Masi L, Mereu C, Migliaccio S, Minisola S, Nuti R, Rini G, Rossini M, Varenna M, Ventura L, Bianchi G. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Reumatismo 2009; 61(4): 260-284.
11. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrine Rev. 2002;23:529-539.
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 288: 321- 333, 2002.
13. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women. JAMA 2002; 287:2668-2676.
14. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. Transdermal Estradiol Investigator Group. Obstet Gynecol 1999; 94:330-336.
15. van de Weijer PHM, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56 231-248.
16. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Data presented at the First Amsterdam Menopause Symposium, Amsterdam, The Netherlands, 1998.
17. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 4717-4726.
18. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. Osteoporosis Int 2008; 19(8):1153-60.
19. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359: 697-708.
20. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641-1647.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA, 1999;282:637-645.
22. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, Arnaud CD, Mason TM, Crans G, Akers R, Draper MW. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. Menopause, 2003; 10(4): 337-344.
23. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest 1996;97:2692-2696.
24. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud EE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, Kher U, Pryor-Tillotson S, Santora AC II. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995;99:144-152.
25. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994;79(6):1693-1700.



26. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture Efficacy of Antiresorptive Agents Are Related to Changes in Bone Density J Clin Endocrinol Metab 2000;85(1):231-236.
27. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997;100(6):1475-1480.
28. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi G, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Pryor-Tillotson S, Reda C, Romanini L, Subrizi D, Wei L, Yates AJ. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 1995;17(4):383-390.
29. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet, 1996;348:1535-1541.
30. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab, 2000;85:4118-4124.
31. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA, 1999;282:1344-1352.
32. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int, 2000;11:83-91.
33. Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T, Chavassieux P, Arlot M, Rodan G, Wehren L, Kimmel D. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. Curr Med Res Opin 2005;21:185-194.
34. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med, 2004; 350: 1189-1199.
35. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzl-Zelman N, Fratzl P, Klaushofer K. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). J Bone Miner Res, 2010; 25(1): 48-55.
36. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Calcif Tissue Int, 2003; 73: 423-432.
37. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. Calcif Tissue Int. 2001;69:121-129.
38. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2004;350:459-468.
39. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2816-2822.
40. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001;344:1434-1441.
41. Biskobing DM. Update on bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator. Clinical Interventions in Aging 2007;2(3): 299-303.
42. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. J Bone Miner Res 2008; 23(4):525-535.
43. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008; 23(12): 1923-1934.
44. Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS, The Pairing of a Selective Estrogen Receptor Modulator, Bazedoxifene, with Conjugated Estrogens as a New Paradigm for the Treatment of Menopausal Symptoms and Osteoporosis Prevention. Endocrinology, 2008; 149(12): 6084-6091.
45. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. Fertil Steril, 2009; 92:1045-52.
46. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. J Bone Miner Res 2007; 22(12): 1832-1841.



47. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009; 361: 756-765.
48. Lewiecki EM. Olanacatib, a cathepsin K inhibitor for the treatment of osteoporosis and other skeletal disorders associated with excessive bone remodeling. *IDrugs*, 2009; 12(12): 799-809.
49. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Santora AC, B Avery Ince BA. Olanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women With Low Bone Density. *J Bone Miner Res*, 2010; 25(5): 937-947.
50. Stoch SA, Zajic S, Stone J, Miller DL, Van Dyck K, Gutierrez MJ, De Decker M, Liu L, Liu Q, Scott BB, Panebianco D, Jin B, Duong LT, Gottesdiener K, Wagner JA. Effect of the cathepsin K inhibitor olanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2009; 86(2): 175-182.
51. Gandolini G, Migliaccio S, Bevilacqua M, Lello S, Malavolta N. Prevent, treat and maintain: a new goal for osteoporosis management in clinical practice. *Aging Clin Exp Res*, 2004; 16 (suppl 3): 37-41.
52. Del Puente A, Migliaccio S, Esposito A, Lello S, Ott SM. A reappraisal of therapeutic approaches to osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*, 2004; 16 (suppl to No. 3): 42-46.











[www.bollettinoginendo.it](http://www.bollettinoginendo.it)