



il bollettino
di ginecologia endocrinologica



Raccolta Monografie
2011



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2011 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

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

L'esaurimento della funzione ovarica: quando e come indagarla <i>A. Di Sabatino, MC Musacchio, R. Orvieto, V. De Leo, F. Petraglia, G. Morgante</i>	1
Trombofilia congenita e terapie ormonali: sempre, mai, quando? <i>Marco Marietta, Paola Pedrazzi</i>	8
MENOPAUSA e HRT: il razionale di scegliere la via transdermica o quella orale <i>Cannoletta M, Ferrari S, Cazzato L, Palma F, Volpe A, Cagnacci A.</i>	16
Modificazioni della citologia cervicovaginale nella donna in menopausa e possibili trattamenti. <i>Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli A, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Alessandro D. Genazzani</i>	26
Menopausa precoce: terapia e follow up <i>Stefano Luisi, Valentina Ciani, Felice Petraglia</i>	30
Aspetti psicosessuali nelle alterazioni del ciclo mestruale: un focus sull'amenorrea ipotalamica funzionale <i>Rossella E. Nappi, Silvia Tonani, Valentina Santamaria, Erica Terreno, Ellis Martini, Francesca Albani, Emanuela Brambilla, Franco Polatti</i>	34
Sovrappeso ed infertilità: le fasi clinico-terapeutiche per cercare la gravidanza col minimo dei rischi <i>Stefano Palomba, Angela Falbo, Annalisa Di Cello, Fulvio Zullo</i>	38
Metabolismo osseo nelle amenorree ipotalamiche da basso peso: il ruolo del trattamento con estroprogestinici <i>Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Erica Rattighieri, Alessia Prati, Susanna Santagni, Alessandro D. Genazzani</i>	56
Diabete mellito ed infertilità maschile <i>Francesco Lotti, Mario Maggi, Stefano Giannini</i>	62

L'esaurimento della funzione ovarica: quando e come indagarla

A. Di Sabatino¹, MC Musacchio¹, R. Orvieto², V. De Leo¹, F. Petraglia¹, G. Morgante¹

¹DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA, OSTETRICIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA

²DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, BARZILAI MEDICAL CENTER, ASHKELON, AND BEN GURION UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, BEER SHEVA, ISRAEL.

INTRODUZIONE

È ormai noto da tempo che la fertilità femminile diminuisce all'aumentare dell'età. I cambiamenti sociali, come la disponibilità di metodi contraccettivi a partire dagli anni '60 insieme alla crescita economica che ha permesso alle donne una maggiore partecipazione al mondo del lavoro, hanno portato a posticipare l'età della prima gravidanza. Di conseguenza, c'è una proporzione crescente di donne che non riesce a concepire dopo un anno di rapporti non protetti (condizione definita come sterilità) portando le coppie a ricorrere sempre più alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).

La probabilità di non concepire nell'arco di 12 mesi è <5% nelle donne nelle terza decade, mentre sale a circa il 30% in donne sopra i 35 anni e aumenta al 30-50% per le donne che hanno più di 35 anni e che sono in cerca di una gravidanza da ormai molti anni [1].

Il normale processo di invecchiamento riproduttivo varia in modo considerevole nella popolazione femminile, infatti alcune donne possono rimanere fertili fino alla 5° decade di vita, mentre altre affrontano la perdita della naturale fertilità già verso i 35 anni. Questo processo appare determinato dalla graduale diminuzione della quantità e della qualità degli ovociti presenti nei follicoli della corticale ovarica.

È risaputo che ogni donna riceve un patrimonio di follicoli durante la vita fetale. Al quarto mese di sviluppo intrauterino, le ovaie contengono circa 6-7 milioni di ovociti, costituiti da follicoli primordiali; di questi alla nascita, in seguito ad un processo di apoptosi, ne rimarranno solo 1-2 milioni. Durante l'infanzia, la percentuale di follicoli gradualmente si riduce al punto che, al momento del menarca raggiunge la quantità di 300.000-400.000 circa; mentre durante l'età riproduttiva, il declino numerico dei follicoli primordiali segue un modello bifasico: fino a 37 anni di età la deplezione mantiene un ritmo stabile di circa 1.000 follicoli al mese, poi si ha una distinta accelerazione fino alla menopausa, quando il numero dei follicoli residui è inferiore a 1.000 [2].

Con la diminuzione del pool follicolare, anche la qualità oocitaria affronta il suo declino (almeno dopo l'età di 31 anni quando la fertilità diminuisce gradualmente). Si ritiene che la perdita della qualità oocitaria sia dovuta ad un aumento delle non-disgiunzioni meiotiche, che determinano l'aumento del

tasso di aneuploidie nell'embrione in donne con età riproduttiva avanzata [3-5]. Altri meccanismi potrebbero coinvolgere le differenze tra le cellule germinali al momento della loro formazione durante la vita fetale, danni all'ovocita accumulatisi durante la vita della donna o cambiamenti correlati all'età nella qualità della cellule della granulosa che circondano l'ovocita [6,7].

Anche altri fattori, sebbene di minore importanza, sembrano essere coinvolti nella riduzione della fertilità, come l'invecchiamento del tratto riproduttivo e in particolare dell'utero. È stata riportata in letteratura [8] un'alta incidenza di insufficienza della fase luteale agli estremi dell'età riproduttiva. Nello studio di una coppia infertile, inoltre, la frequenza dei rapporti sessuali e l'età del partner maschile assumono altresì un ruolo predittivo [9].

Durante la terza e quarta decade di vita il processo di invecchiamento ovarico rimane per la maggior parte inosservato, infatti è ancora presente una regolarità dei cicli, malgrado siano in atto profondi cambiamenti nel numero e nella qualità dei follicoli. Il primo segno clinico dell'invecchiamento riproduttivo è infatti l'accorciamento della durata del ciclo mestruale di 2-3 giorni come conseguenza dell'accorciamento della fase follicolare a seguito della rapida selezione e maturazione del follicolo dominante. Tale condizione è considerata una diretta conseguenza degli alti livelli plasmatici di ormone follicolo-stimolante (FSH) ed è resa evidente dalla riduzione dei livelli circolanti di inibina B quale espressione di una riduzione del numero dei follicoli pre-antrali.

Studi sulla popolazione hanno dimostrato che la naturale perdita di fertilità (rappresentata dall'età a cui si è avuto l'ultimo figlio senza restrizioni sulla riproduzione) avviene già in media a 41 anni [10] con un range tra i 23-51 anni [11].

Quindi, è solo quando la caduta del numero dei follicoli porta ad irregolarità mestruali che le donne notano per la prima volta i segni della perdita della fertilità e l'inizio della transizione menopausale, la cui insorgenza si ha solitamente ad un'età media di 46 anni (range 34-54 anni), circa 5 anni prima della menopausa. Quest'ultima, rappresenta il quasi esaurimento del pool follicolare e avviene circa all'età di 51 anni con un range di 40-60 anni, ma talvolta può insorgere anche in donne più giovani (menopausa precoce). La variazione dell'età della menopausa è molto simile nella popolazione e segue una di-

stribuzione Gaussiana con alcune asimmetrie verso le età più giovani [12].

La vera difficoltà nel gestire questa condizione naturale di graduale esaurimento della funzione ovarica e, pertanto, della capacità riproduttiva della donna è da riferire all'assenza di un segnale clinico esterno o di un marker di ridotta o assente fertilità, sebbene la risposta ovarica attualmente abbia un significato prognostico attendibile.

La riserva ovarica viene considerata e attualmente indagata soprattutto in funzione del trattamento delle coppie infertili, ma anche nelle situazioni di riduzione del potenziale riproduttivo di una donna non correlate all'età ma a condizioni patologiche specifiche, quali le malattie neoplastiche.

È semplice comprendere quanto sia importante riuscire ad avere la previsione della reale funzione ovarica di una donna, che consenta al ginecologo di programmare un trattamento o di escludere di avere una gravidanza anche mediante tecniche di PMA. Infatti la probabilità di impianto di un embrione dopo tecniche di fecondazione in vitro (IVF) dipende dallo stato della funzione ovarica della donna; una scarsa risposta alla stimolazione, soprattutto in donne con un test di riserva ovarica anormale, è fortemente premonitrice di poche possibilità di ottenere una gravidanza [13, 14].

Ad oggi, il test per valutare l'esaurimento della funzione ovarica dovrebbe essere in grado di indicare la capacità potenziale di procreazione e il tempo residuo rimanente prima dell'interruzione del processo di follicolo genesi; inoltre, se applicato in particolare a donne che ricorrono a tecniche PMA, il test dovrebbe fornire informazioni sulla reale possibilità di concepire (con o senza trattamento) e portare a termine la gravidanza e sulla quantità di gonadotropine necessaria ad ottenere una buona risposta ovarica in relazione al tipo di tecnica che si intende utilizzare. Risulta, infatti, quanto mai attuale la necessità di individuare un marker di semplice interpretazione, applicabile sia a donna che intendono sottoporsi a tecniche PMA sia alla popolazione fertile in generale. In letteratura si ritrovano numerosi test di riserva ovarica che sono stati proposti nel corso degli anni, per cui è oggi possibile distinguere diverse categorie di test: statici, ecografici e dinamici.

TEST STATICI

Dosaggio dell'ormone follicolo-stimolante

Il dosaggio del livello ematico di FSH eseguito il 3° giorno del ciclo mestruale è l'indice di riserva ovarica più utilizzato attualmente, rappresentando una misura indiretta del numero dei follicoli. Molti studi indicano che l'FSH abbia un valore predittivo se dosato in una popolazione di donne ad alto rischio come quelle che età > 40 anni, con una scarsa risposta dopo stimolazione ovarica e precedenti cicli PMA falliti [15]. Perché quest'ormone abbia un valore predittivo di riserva ovarica, va dosato nel ciclo precedente a quello dell'induzione dell'ovulazione. Il singolo dosaggio in terzo giorno del ciclo mestruale dell'FSH non rappresenta un dato assoluto di riserva ovarica. In realtà, se i valori dovessero risultare molto elevati, andrebbe ridosato al ciclo successivo; le fluttuazioni del suo valore lungo i diversi cicli mestruali, tuttavia, rappresenta ancora un aspetto controverso. Va inoltre tenuto conto che non tutti i laboratori usano gli stessi kit per misurare l'FSH e queste differenze andrebbero prese in considerazione quando si para-

gonano dati provenienti da più centri. Il dosaggio dell'FSH, se combinato ad altri dati come l'età e la conta dei follicoli antrali, potrebbe essere utile nel counselling di donne che rispondono poco alla stimolazione ovarica.

Attualmente, il valore limite di FSH, al di sotto del quale è ancora possibile considerare una certa quota di riserva ovarica, è 20 IU/ml. In letteratura però sono presenti dati contrastanti. In uno studio effettuato su 212 pazienti sottoposte a cicli FIVET, si è visto che donne con FSH ≥ 15 IU/ml avevano meno ovociti aspirati e un numero maggiore di cicli cancellati rispetto a donne con livelli più bassi [16]. Anche una meta-analisi del 2006 ha riscontrato che l'FSH basale di donne normo-ovulatorie ha un buon valore predittivo di scarsa risposta solo a livelli molto elevati [17].

Al contrario, un altro studio ha riscontrato che la probabilità di ottenere una gravidanza era due volte superiore in un gruppo di donne con valori di FSH inferiori a 15 IU/l rispetto ad un altro con valori compresi tra 15 e 24,9 IU/l, entrambi sottoposti a PMA [18]; questo risultato, confermato anche da studi successivi [19; 20], potrebbe suggerire l'uso di tale valore come cut-off per questo marker di riserva ovarica.

Uno studio di Letterie et al, inoltre, ha evidenziato come le differenti isoforme molecolari di FSH siano il risultato di un processo di glicosilazione che è sotto l'influenza delle variazioni ormonali che si verificano in seguito al ciclo e all'età della paziente. Dopo separazione cromatografica delle isoforme di FSH, gli autori hanno riscontrato una differenza significativa nel range di tra le pazienti poor e normal responder ad un precedente ciclo di stimolazione con gonadotropine. Su questa base, hanno formulato l'ipotesi che le concentrazioni di alcune isoforme di FSH possono interferire in maniera differente con la dinamica follicolare e ridurre la qualità ovocitaria [21].

Perciò anche se l'FSH basale è il marker di riserva ovarica più utilizzato, si sta ponendo l'attenzione ad altri markers come l'inibina B, AMH, AFC e volume ovarico.

Dosaggio dell'estradiolo

Il valore dell'estradiolo basale al terzo giorno del ciclo mestruale, come predittivo di riserva ovarica, è tutt'ora dibattuto. In uno studio iniziale era stato riscontrato che valori di E2 > 60 pg/ml, in associazione a valori normali di FSH, erano in grado di predire un più alto tasso di cancellazione e un minor numero di ovociti aspirati rispetto a livelli più bassi, portando alla conclusione che il dosaggio dell'E2 potesse essere un importante fattore prognostico [22]. Molti altri studi, comunque, non sono riusciti a dimostrare l'applicabilità clinica dell'E2 serico come predittivo di riserva ovarica, e anche studi favorevoli al suo utilizzo per questo scopo non sono stati in grado di dimostrare una correlazione significativa con lo sviluppo follicolare o nel predire l'instaurarsi della gravidanza [23]. È stato anche recentemente dimostrato che i livelli basali di E2 non differiscono in maniera significativa tra pazienti con bassa o normale risposta a cicli PMA [24]. Attualmente non sono disponibili dati riguardo la correlazione tra il valore dell'E2 al terzo giorno e fertilità in cicli spontanei. Dalla nostra esperienza clinica il livello di E2 assume un importante ruolo prognostico se correlato all'FSH: elevati livelli di E2 in associazione ad alti livelli di FSH depongono per una compromessa riserva ovarica ed una scarsa risposta ovarica ad un'eventuale stimolazione per cicli di PMA.

Dosaggio dell'inibina B

L'inibina B è l'ormone prodotto principalmente dalle cellule della granulosa nei follicoli in crescita ed il suo andamento durante il ciclo fa pensare che possa avere un ruolo nello sviluppo follicolare, in quanto offre un quadro immediato della funzione ovarica e della riserva follicolare. Questo marker, può essere un buon indice di riserva ovarica poichè i suoi valori fluttuano durante il ciclo mestruale e risultano significativamente ridotti nelle donne di età superiore a 35 anni. Inoltre, studi longitudinali hanno dimostrato che, sebbene una diminuzione dei livelli inibina B al 3 giorno preceda l'innalzamento dei livelli di FSH nella fase follicolare precoce in pazienti poor responders, quest'ormone correla con l'età solo durante un periodo relativamente breve periodo prima della transizione menopausale [25]. Inoltre i livelli sierici di inibina B si abbassano a livelli molto bassi o non rilevabili circa 4 anni prima dell'ultimo ciclo mestruale [26].

Alcuni studi hanno osservato che, quando al terzo giorno del ciclo i valori di inibina B sono minori di 45 pg/ml, la risposta alla stimolazione ovarica nei trattamenti di PMA è ridotta e la percentuale di gravidanza è significativamente più bassa rispetto alle donne con valori di inibina B al terzo giorno maggiori o uguali a 45 pg/ml, in cui sono stati riscontrati valori di estrogeni più elevati e un maggior numero di ovociti [27; 28].

Altri autori, comunque, non hanno prodotto risultati favorevoli all'uso dell'inibina B come marker di riserva ovarica, che quindi necessita di ulteriori approfondimenti.

Dosaggio dell'ormone anti-Mulleriano

Recentemente, l'ormone anti-Mulleriano è stato introdotto nella pratica clinica come nuovo marker di riserva ovarica. L'AMH è una proteina dimerica prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli antrali e pre-antrali, regola la crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici ed è considerato l'indice per eccellenza del reclutamento follicolare [25]. L'arrivo dell'AMH come strumento di screening è relativamente recente, ma presente vari vantaggi rispetto alla metodiche precedenti. Innanzitutto, sembra che quest'ormone sia il primo marker a cambiare in seguito all'avanzare dell'età e che quindi sia in grado di identificare la diminuzione della funzione ovarica prima delle tecniche tradizionali. Studi longitudinali, infatti, hanno riscontrato che le concentrazioni sieriche di AMH, se valutate in donne giovani normo-ovulatorie, diminuiscono nel tempo, mentre altri markers associati all'invecchiamento ovarico non si modificano affatto [29; 25]. È stato notato che i livelli sierici di AMH, testati in un gruppo di 41 donne in due tempi con un intervallo di circa $2,6 \pm 1,7$ anni, diminuiscono in maniera significativa, evidenziando una correlazione negativa tra l'età e i livelli di AMH. Inoltre è stata dimostrata una forte correlazione ($r=0.66$ e $r=0.71$ rispettivamente per il primo e il secondo campione) con l'AFC [30]. A differenza dell'FSH, l'AMH non necessita di un giorno particolare del ciclo in cui essere misurato, in quanto ha una ridotta variabilità nelle sue concentrazioni attraverso il ciclo e tra i vari cicli. Usando un saggio immuno-enzimatico (ELISA) Elgindy et al hanno individuato valori medi di 1.4 ± 1.1 ng/ml, 1.43 ± 1.08 mg/ml e 1.35 ± 1.02 ng/ml rispettivamente in fase follicolare, ovulatoria e luteale [31], corroborando i risultati di studi precedenti e confermando l'assenza di effetto di FSH e LH sulla produzione di AMH.

Allo stesso modo Tsepelidis et al hanno ottenuto valori medi di 2.4 ± 1.1 ng/ml lungo tutto il ciclo mestruale in donne normo-ovulatorie [32]. La riproducibilità tra i cicli è stata dimostrata da Fanchin, che ha studiato l'andamento dell'AMH in donne subfertili di età compresa tra i 20 e i 40 anni e ha dimostrato minori variazioni nei livelli sierici tra cicli consecutivi rispetto a quelli riscontrati con l'FSH, l'inibina B e l'estradiolo, in aggiunta all'AFC. In questo studio è stata riscontrata una correlazione positiva tra la risposta all'induzione dell'ovulazione e l'iniziale AFC, ma questo marker è risultato essere più suscettibile alle variazioni tra i cicli [33]. Dal momento che i GnRH non hanno effetto sui livelli di AMH, questo può essere misurato attraverso il ciclo in pazienti pretrattati con questi medicinali.

Studi recenti hanno orientativamente indicato valori di riferimento per l'ormone anti-Mulleriano. Tremellen et al hanno costruito una curva per l'AMH e hanno dimostrato che l'ormone diminuisce dopo i 30 anni di età, un fatto non osservato con la stessa intensità per l'FSH, che aumenta in maniera più subdola. Hanno anche riscontrato una significativa differenza nei livelli medi di AMH tra le poor e good responders (≤ 4 e ≥ 8 di ovociti aspirati rispettivamente). Valutando il valore predittivo della scarsa risposta, gli autori hanno riscontrato 80% sensitività e 85% specificità, con valori predittivo positivo e negativo di 67% e 92% rispettivamente, per un cut-off di 8,1 pmol/L e concludono che l'AMH è più sensibile rispetto ad altri marker [34]. Considerando invece come cut-off il valore di 0.25 pg/ml, la sensibilità dell'AMH è del 98% e la specificità è del 90.9% con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente di 96,8% e 76.9% [24]. La Marca et al ha ratificato l'uso dell'AMH come predittore di scarsa risposta dimostrando l'80% di sensibilità e il 93 % di specificità in cicli PMA quando è considerata una soglia di 0,75 ng/ml [35]. La stessa conclusione è stata raggiunta con soglie più elevate [36]. Attualmente l'unico limite all'impiego dell'AMH nella valutazione routinaria della riserva ovarica in donne da sottoporre a PMA è la mancanza effettiva di valori di riferimento e di cut-off standardizzati, anche eventualmente associati sia alla conta follicolare che ad altri marker, come l'FSH basale.

TEST ECOGRAFICI

Conta dei follicoli antrali

Negli ultimi tempi, l'attenzione è stata rivolta ad altri possibili markers di riserva ovarica, da considerare isolatamente o in associazione agli altri.

Numerosi autori hanno associato un minore numero di follicoli all'invecchiamento ovarico [37; 25]. La conta dei follicoli antrali all'ecografia prima dello stimolo esogeno con gonadotropine è considerato essere un buon predittore di risposta ai cicli PMA, riflettendo il patrimonio follicolare ovarico. Uno studio prospettico che valutava 120 candidate per il primo ciclo di IVF ha concluso che l'AFC è il marker basale di riserva ovarica più affidabile nel predire la scarsa risposta [38]. Dato confermato da una successiva meta analisi sulla capacità dell'AFC di predire l'outcome dei programmi di fecondazione in vitro ha dimostrato che l'AFC risulta quasi più accurato e meglio realizzabile rispetto al dosaggio dell'FSH basale [39].

Scheffer et al hanno valutato i markers di riserva ovarica e hanno riscontrato la superiorità dell'AFC (diametro 2-10mm) paragonandolo sia ai markers biochimici come l'E2, l'inibina

B e FSH, che al volume ovarico, sebbene un forte correlazione sia stabilita tra tutti questi [40]. Secondo un altro studio l'AFC può identificare l'89% dei pazienti che sono poor responders prima dell'induzione dell'ovulazione con gn esogene e, malgrado un bassa specificità del 39%, gli autori hanno rilevato una associazione significativa con il numero di ovociti ottenuti e la probabilità di un gravidanza biochimica [41]. Sebbene il suo valore non sia universalmente riconosciuto, alcuni studi hanno dimostrato correlazioni significative con i classici markers usati [42] e l'AMH, con differenze significative in donne con una risposta normale e quelle con scarsa risposta alla stimolo con gonadotropine. In un studio, in cui è stato considerato l'AFC fino a 10 mm di diametro, sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi (rispettivamente 10.1 ± 3 e 5.7 ± 1.0) [17]. Una particolare attenzione va posta ai piccoli follicoli antrali, i quali, come l'AFC totale, si è visto che diminuiscono significativamente di numero con l'aumentare dell'età, mentre il pool dei follicoli più grandi rimane praticamente immutato fino a circa 45 anni [42]. Klinkert et al hanno dimostrato che la frequenza di una risposta normale alla stimolazione era significativamente più elevata nelle pazienti con $AFC \geq 5$ U con un diametro di 5 mm o inferiore, e era associata un tasso di gravidanza più alto [43]. Anche un altro studio ha evidenziato una correlazione significativa dei follicoli con diametro fino a 6 mm con tutti i test endocrini di riserva ovarica, in contrasto con quello che si rilevava con i follicoli più grandi, che correlavano solo con il volume ovarico e l'inibina B [42].

Gli svantaggi dell'AFC comprendono il fatto che è un esame operatore dipendente ed può subire variazioni da un ciclo ad un altro; inoltre va considerato che offre informazioni sul numero dei follicoli e non di ovociti, né sulla loro qualità, che è invece più direttamente correlata all'outcome della gravidanza. In realtà, questo dato assume valore se associato ad informazioni riguardanti anche il volume ovarico; sembra, infatti, che una somma del volume delle due ovaie superiore a 6 cm³ e la somma dei follicoli antrali ≥ 7 rappresenti un ottimo indice di riserva ovarica [44]. Alcuni studi, tuttavia, considerano comunque la conta follicolare come il test di prima scelta nello studio rivolto ad accertare una diminuita riserva ovarica [45].

Misurazione del volume ovarico

La misurazione ecografica del volume ovarico è considerata un buon marker predittivo nei confronti di infertilità, così come un precoce e specifico indicatore dell'invecchiamento ovarico; uno studio trasversale ha infatti evidenziato che il volume ovarico inizia a diminuire con l'età, ma non prima dei 35 anni [46]. In una recente review è stato riscontrato che questo marker ha uno scarso valore predittivo di risposta alla stimolazione per IVF [17]. Comunque in letteratura sono presenti dati contrastanti. Mentre alcuni studi dimostrano la presenza di una correlazione tra la riduzione delle misure ovariche, l'aumento dell'età e gli elevati livelli di FSH [47], altri non rilevano differenze significative in donne sopra i 37 anni con una normale o scarsa risposta alla stimolazione ovarica (valori medi di 4.1 0.66 e 3.36 0.71, rispettivamente) [31]. Inoltre vari studi hanno dimostrato che l'AFC e l'AMH superano la misurazione del volume ovarico nel predire la risposta dopo iperstimolazione per IVF [48,44]. Non di meno, il volume ovarico può avere un valore predittivo positivo se associato al dosaggio dell'FSH basale o all'AFC.

TEST DINAMICI

Consistono nel testare determinati markers nel plasma di una donna prima e dopo stimolazione con clomifene/FSH/ gonadotropine. Tutti i test dinamici sono molto costosi, invasivi ed associati ad effetti avversi.

Test di stimolazione con il clomifene citrato (CCCT)

Il test di stimolazione con clomifene citrato è stato uno di primi metodi utilizzati per valutare la funzione ovarica. Questo test consiste nella somministrazione di 100 mg del clomifene citrato nei giorni 5-9 e nella misurazione dei livelli basali (giorni 2-3) di FSH, LH e E2 e poi nei giorni 9-11. una risposta anormale è data da un incremento significativo dell'FSH nei giorni 9-11.

La fisiologica spiegazione del test si basa sulla proprietà del clomifene di antagonizzare i recettori per gli estrogeni a livello ipofisario, simulando una temporanea deplezione estrogenica, con un incremento compensatorio dell'FSH e dei follicoli. Nei pazienti con una buona riserva ovarica il reclutamento dovrebbe avvenire con successo producendo E2 e riducendo di nuovo i livelli di FSH, mentre nelle pazienti con riserva ovarica compromessa, il reclutamento follicolare dovrebbe fallire malgrado l'elevazione dell'FSH, con una minore produzione di E2 e una più lenta riduzione dell'FSH.

Comunque, è stato visto che questo test non è migliore del semplice dosaggio dell'FSH nel predire una scarsa risposta o una gravidanza [49] e, come per altri markers di riserva ovarica, al momento le opinioni riguardo il suo uso sono controverse.

Test di stimolazione con l'FSH esogeno (EFORT)

Prevede la somministrazione di 300 UI di FSH al terzo giorno del ciclo e il dosaggio dell'FSH basale, dell'E2 e dell'inibina B e della risposta 24 ore dopo dell'E2 e dell'inibina B. Un esito positivo dovrebbe significare una buona risposta alla stimolazione ovarica.

In un primo studio è stato riscontrato che il livelli di E2 e inibina B dopo EFORT hanno un valore predittivo per il numero dei follicoli ottenuti dopo stimolazione migliore rispetto al CCCT, che non si è dimostrato superiore ai dosaggi ormonali basali [50]. In seguito è stato valutato l'EFORT anche in relazione alla predizione della scarsa risposta ovarica ed è stato visto che la sensibilità, in donne di età tra i 18 e i 39 anni, era buona con un'area sotto la curva di 0.86 [51]. Attualmente comunque sono necessari ulteriori studi per decretare questa stimolazione come un test per valutare la riserva ovarica.

Test di stimolazione con i GnRH agonisti (GAST)

Questo test valuta il cambiamento delle concentrazioni plasmatiche dell'E2 nei giorni 2 e 3 dopo la somministrazione di una dose sovra fisiologica degli agonisti del GnRH. Un rapido incremento dei livelli plasmatici dell'E2 è associato ad una buona risposta ovarica. Comunque l'uso di GAST come test per valutare la funzione ovarica è ancora in discussione. In uno studio del 2005 era stato visto che, in 57 donne candidate per IVF, il test non era superiore al dosaggio dell'inibina B o all'AFC, indicando la necessità di ulteriori ricerche [39]. Inoltre l'uso del GAST comporta elevati costi e i rischi correlati ad una stimolazione esogena, senza il reale intento di cercare una gravidanza.

Mentre CCT è stato già ampiamente testato sia su una popolazione di donne sottoposte a programmi di PMA che in una di donne normalmente fertili, l'EFORT e il GAST non sono mai studiati al di fuori dalla popolazione di donne sottoposte a PMA; i risultati, pertanto, non possono essere estrapolati ed usati per predire il potenziale di fertilità nella popolazione generale.

CONCLUSIONI

I test attualmente a disposizione per la valutazione della riserva ovarica non hanno ancora raggiunto un sicuro potere predittivo tale da giustificare l'uso routinario nella pratica clinica. Quasi tutti test riescono a fornire un dato quantitativo di riserva ovarica, ma nessuno garantisce informazioni precise sulla qualità degli ovociti; i campioni presi in esame per testare la loro validità, inoltre, sono stati quasi sempre prelevati da donne inserite in programmi di PMA e quindi non esiste un controllo su donne normalmente fertili. Questi test di riserva ovarica, poi, non sembrano fornire indicazioni predittive sulla possibilità di gravidanza dopo PMA e, pertanto, ad oggi, non rappresentano uno strumento prognostico sicuro. Nonostante siano stati pensati molti test per valutare l'invecchiamento biologico e funzionale dell'ovaio, non bisogna dimenticare che la riserva ovarica può modificarsi nel tempo e che tale modifica può essere causata da fattori sia infiammatori che autoimmuni.

Nei programmi di PMA è comunque fondamentale considerare che se gli indici di riserva ovarica risultano alterati, la percentuale di successo diminuisce ed è quindi corretto informare le pazienti prima che si sottopongano a programmi di stimolazione ovarica, delle scarse possibilità di ottenere una gravidanza. Prospettive future di ricerca sono rivolte all'analisi di fattori genetici coinvolti nella menopausa precoce e nel processo di invecchiamento riproduttivo, ma non è possibile prevedere quando sarà disponibile un test che dia informazioni certe sullo stato di salute riproduttiva e che ci possa far fare previsioni di durata. L'impatto dell'età sul tratto riproduttivo femminile è significativo. La fertilità inizia a declinare verso i 30 anni e si riduce drasticamente dopo i 35-40 anni, precedendo la menopausa definitiva di almeno 10 anni. È evidente che l'età della donna resta un fattore predittivo importante ed indipendente; compito del ginecologo è sicuramente quello di tenerne conto nella valutazione e nel counselling di una coppia infertile. La ricerca clinica deve proseguire i suoi studi al fine di individuare dei markers accurati e validi che permettano l'identificazione di quelle donne giovani che più facilmente potrebbero non rispondere ai trattamenti più adeguati alle donne di età più avanzata, nel rispetto di un buon equilibrio costo/beneficio in particolare per la donna che non venga sottoposta a cicli di stimolazione per PMA inutili.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;360:151-159
2. Broekmans FJ, Knauff EAH, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:58-65
3. Kuliev A, Cieslak J, Verlinsky Y. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res* 2005;11:193-198
4. Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:206-212
5. Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet* 2008;24:86-93
6. te Velde ER, Pearson PL. 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141-154
7. Warburton D. 2005 Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 111:266-272
8. Ahmed Ebbyary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Aug;41(2):199-206.
9. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005;3:261-276
10. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 2004; 11:607-614
11. Bouchard G. Family reproduction in new rural areas: outline of a North American model. *Can Hist Rev* 1994;75:475-510
12. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *BJOG* 2003; 110:1078-1087
13. Lawson, R. et al. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum. Reprod.* 2003;18, 527-533
14. Klinkert, E.R. et al. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. *Fertil. Steril.* 2004;81, 1247-1253
15. Barnhart K, Osherooff J. We are overinterpreting the predictive value of serum follicle-stimulating hormones levels. *Fertil Steril* 1999;72:8-9
16. Ashrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:53-7.
17. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
18. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993;82(4, Part 1):539-44.

19. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Broekmans FJ, et al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2163–8.
20. Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2007;87:782–7.
21. Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle-stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:1547–9.
22. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010–4.
23. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518–24.
24. Fişcioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006;85:592–6.
25. van Rooij JA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005;83:979–87.
26. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3478–83.
27. Seifer DB, Lambert Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67:110–4.
28. Luisi S, Palumbo M, calonaci F et al. Serum inhibin B correlates with successful ovulation in infertile womwn. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:241–247.
29. Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst.* 2005;34:18–21.
30. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, ThemmenAP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putativemarkers for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–62.
31. Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2007;89:1670–6.
32. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837–40.
33. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923–7.
34. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:20–4.
35. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22:766–71.
36. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008;23:1359–65.
37. Ng EH, Yeung WS, Fong DY et al. Effects on age on hormonal ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18:2169–2174.
38. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328–36.
39. Hendricks DJ, Mol BW, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291–301.
40. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, de Jong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003;18:700–6.
41. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384–90.
42. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22:1925–31.
43. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal folliclestimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:811–4.
44. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW et al. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007;87:764–765.

45. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D et al. three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril* 2003;79:190-197.
46. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, et al. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000;77:410-2.
47. Bowen S, Norian J, Santoro N, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. *Fertil Steril* 2007;88:390-5.
48. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2008.
49. Ragni G, Chiaffarino F, Scarduelli C, Bonetti S, Nicolosi AE, Arnoldi M, Somigliana E. The clomiphene citrate challenge test (CCCT) in women with elevated basal FSH: biological significance and predictive value. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:44-48.
50. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003;18:1422-7.
51. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous folliclestimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1714-22.

Trombofilia congenita e terapie ormonali: sempre, mai, quando?

Marco Marietta, Paola Pedrazzi

STRUTTURA SEMPLICE "MALATTIE DELLA COAGULAZIONE" AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, MODENA

"Dottore, ho la sindrome di Leiden, mi hanno detto che rischio la trombosi e non potrò mai prendere la pillola..."

Credo che a tutti noi, ematologi o ginecologi non importa, sia capitata una situazione di questo tipo. È una frase solo apparentemente banale: è vero che non si riferisce ad una patologia grave, e veramente neppure ad una vera e propria patologia, ma fra le pieghe dei termini usati si nascondono molti temi di grande importanza clinica pratica, che cercheremo di affrontare e possibilmente risolvere nelle prossime pagine e che ci guideranno attraverso l'analisi della letteratura scientifica, spesso complessa e a volte addirittura confondente.

"...ho la sindrome di Leiden, mi hanno detto che rischio la trombosi..."

Il tema che c'è dietro questa affermazione è il corretto inquadramento concettuale ed epidemiologico della trombofilia venosa, che, va subito ribadito ma soprattutto va chiarito alle pazienti, NON costituisce una condizione patologica. Per fare chiarezza occorre avere chiarezza, e quindi rifacciamo insieme il punto su che cosa si intende per trombofilia, iniziando con il chiarire che in questa review ci occuperemo solo di quella venosa, ignorando volutamente l'aspetto del rischio di patologia trombotica arteriosa legato all'uso di preparati ormonali, e questo per due buone ragioni. La prima è che gli estro progestinici determinano un aumento del rischio assoluto di tromboembolismo arterioso decisamente inferiore rispetto a quello di TE venoso e di entità assoluta davvero minima, stimabile intorno a 0,2 casi/anno ogni 10.000 donne. La seconda, almeno altrettanto importante, è che mentre abbiamo test di laboratorio in grado di identificare condizioni congenite o acquisite a maggior rischio di trombosi venosa, non altrettanto si può dire di quella arteriosa, per la quale non sono note condizioni congenite a maggior rischio identificabili in modo affidabile con semplici test di routine.

DI CHE COSA PARLIAMO QUANDO PARLIAMO DI TROMBOFILIA

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) è un eccellente modello di patologia multifattoriale, nella cui genesi concorrono cioè più elementi [1]. Si può pensare che ogni individuo abbia un proprio "potenziale trombotico" che dipende da fattori sia ereditari sia acquisiti, riportati nella Tabella I, e che

l'evento clinico "trombosi" si manifesti solo quando l'insieme di questi fattori supera una determinata soglia. Non sempre è possibile conoscere esattamente quale sia questa soglia, ma va trasmessa con molta attenzione alla paziente l'informazione che né il contraccettivo ormonale, né una condizione trombotica sono di per sé cause della trombosi, ma agiscono al più come fattori di rischio aumentando il potenziale trombotico dell'individuo.

ACQUISITI

- Età
- Immobilizzazione
- Ingessature
- Chirurgia maggiore /ortopedica
- Neoplasie
- Contraccettivi orali / Terapia ormonale sostitutiva
- Sindrome da ac. Antifosfolipidi
- Malattie mieloproliferative
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Collagenopatie
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Cateteri venosi centrali

CONGENITI

- Deficit di antitrombina
- Deficit di Proteina C
- Deficit di Proteina S
- Mutazione FV Leiden
- Mutazione Protrombina 20210A

MECCANISMO MISTO O SCONOSCIUTO

- Livelli elevati di FVIII
- Livelli elevati di F IX
- Livelli elevati di FXI
- Livelli elevati di fibrinogeno
- Disfibrinogenemia
- Iperomocisteinemia
- Resistenza alla proteina C attivata in assenza della mutazione FV Leiden

Tabella 1 - Fattori di rischio per tromboembolismo venoso

Il termine “trombofilia” indica quindi un gruppo eterogeneo di condizioni congenite o acquisite che provocano una tendenza alle trombosi venose o arteriose [2,3]. In genere si tende a distinguere fra “trombofilia ereditaria” e “trombofilia acquisita”, indicando con il primo termine alcune anomalie del sistema coagulativo, a carattere ereditario, tali da predisporre all’insorgenza di fenomeni tromboembolici venosi.

In realtà il significato clinico dell’espressione “trombofilia ereditaria” è completamente cambiato nel corso degli ultimi anni. Infatti fino al 1993 i difetti trombofilici noti erano condizioni rarissime che riguardavano prevalentemente membri di poche famiglie con storie impressionanti di tromboembolismo venoso. Le prime condizioni di questo tipo ad essere identificate sono state i deficit congeniti di Antitrombina (AT), Proteina C (PC), proteina S (PS), tutti ad alta penetranza clinica, tanto da essere associati con un elevato rischio di TE venoso, oltre 10 volte rispetto ai soggetti senza difetto, ma che interessano una minoranza di pazienti, in quanto la loro prevalenza nella popolazione generale è molto bassa (< 0,5%) ed insieme essi rendono conto di circa il 10% dei casi di TE venoso [1,2,4]. Il discorso è un po’ più complesso perché se si esaminano pazienti consecutivi non selezionati, vale a dire che non provengono da famiglie clinicamente trombofiliche, il rischio attribuibile a questi difetti appare molto più basso, indicando che in queste famiglie devono essere presenti altre condizioni, tutt’ora sconosciute, che aumentano la penetranza clinica di questi difetti [4].

Due informazioni molto pratiche possono essere ricavate da queste considerazioni epidemiologiche: la prima è di prestare molta attenzione alla storia familiare, che costituisce un elemento chiave per la definizione del rischio trombotico degli individui, anche se purtroppo è stato dimostrato che la sua negatività non è sinonimo di assenza di condizioni trombofiliche congenite [5]. La seconda è che ammesso e non concesso (come vedremo meglio più avanti) che abbia un senso la ricerca sistematica di una trombofilia congenita nelle donne candidate alla terapia estro progestinica, appare comunque non appropriato limitarla a questi soli difetti, molto rari e per lo più associati a storie familiari significative (vedi Tabella 2).

Il quadro è radicalmente cambiato con la scoperta di Dahlback nel 1993 [6] e di Bertina nel 1994 [7] della presenza di una mutazione puntiforme nel gene del fattore V (G1691A nell’esone 10, che determina la sostituzione Arg506Gln) che lo rende resistente alla degradazione da parte della proteina C attivata. La condizione di eterozigosi per questa mutazione, generalmente nota come “Fattore V Leiden”, è presente nel 3% circa della popolazione caucasica e comporta un aumento del rischio di TEV di 6-8 volte [4,5]. Un secondo importante “pezzo” all’edificio delle nostre conoscenze sulla trombofilia congenita venne aggiunto nel 1996, quando ancora Bertina ed il suo gruppo scoprirono che il polimorfismo G20210A del gene della protrombina ha una frequenza del 6% nei pazienti con un primo episodio di TEV, contro solo il 2% nella popolazione generale [8]. Questa mutazione comporta un modesto aumento del rischio di TEV (circa 2-4 volte) ed è concausa con il fattore V Leiden di circa il 40-50% dei casi di tromboembolismo venoso [9].

Ci sono alcune importanti differenze fra le prime condizioni trombofiliche descritte in letteratura e quelle descritte più recentemente. Anzitutto il meccanismo con cui esse esercitano

ALTERAZIONI TROMBOFILICHE DA RICERCARE

- difetto di antitrombina
- difetto di proteina C
- difetto di proteina S
- mutazione Fattore V Leiden
- mutazione G20210A della protrombina
- Lupus Anticoagulant (LAC) e anticorpi antifosfolipidi

Tabella 2 - Raccomandazioni
per la ricerca delle alterazioni trombofiliche

il loro effetto pro trombotico: nel primo caso è una perdita di funzione inibitoria, mentre nel secondo è del tipo “aumento della funzione”, e questo meccanismo appare molto meno importante del primo. Inoltre con la scoperta del fattore V Leiden e della mutazione PT 20210A è completamente cambiato il quadro di riferimento sanitario in cui collocare la trombofilia. I deficit di PS, PC e AT sono difetti molto gravi, di pertinenza però di un numero ristrettissimo di pazienti, fatti oggetto di grande interesse da parte di pochi specialisti del settore. Con i secondi lo scenario si è spostato dai laboratori di ricerca alla medicina di collettività, dal momento che un qualche difetto in senso genericamente e modestamente “trombofilico” si può riscontrare fino nel 10% della popolazione occidentale. È evidente che per quanto queste anomalie siano benigne, e a bassa penetranza clinica, la loro ampia diffusione nella popolazione pone problemi di politica sanitaria, specie in relazione ad altre potenziali condizioni trombofiliche acquisite ad altrettanto ampia diffusione, quale la contracccezione.

Il paragrafo sulla trombofilia congenita si dovrebbe chiudere qui, nel senso che quelle viste finora sono le uniche anomalie sulle quali si abbiano dati sufficientemente solidi da consentire ragionamenti clinici appropriati, ovvero con ricadute assistenziali di una qualche (peraltro modesta, come vedremo) rilevanza. Per completezza dell’informazione vanno ricordate altre condizioni che si sono dimostrate essere associate ad più o meno rilevante aumento del rischio di TEV, quali livelli elevati di fattore VIII [10] o di fattore XI [11]. Tuttavia entrambe queste condizioni possono essere tranquillamente trascurate in questa trattazione, in primo luogo perché i dati disponibili sulla loro potenziale interazione con gli estroprogestinici nel determinare il rischio tromboembolico individuale [12-14] non sono di entità tale da renderne appropriata la ricerca al di fuori di casi selezionati con storie personali o familiari altamente suggestive per trombofilia, poi per oggettive difficoltà di interpretazione del dato di laboratorio (manca un consenso sul cut-off significativo per il rischio di TEV) ed infine per la mancanza di indicazione chiare della letteratura sulle ricadute cliniche di una loro eventuale positività.

Altre due condizioni trombofiliche riportate nella Tabella I meritano un chiarimento.

La prima riguarda l’iperomocisteinemia, condizione che può essere in parte congenita per difetti negli enzimi che controllano il metabolismo di questa sostanza, ed in parte acquisita per deficit dei substrati (di solito folati) necessari per il suo smaltimento. Dopo i primi studi che dimostravano come l’iperomocisteinemia fosse un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, compreso il TEV [15], l’entusiasmo per questo fattore di rischio si è grandemente ridimensionato dopo il fallimento degli studi di intervento che non sono riusciti a ridurre

l'incidenza di patologia cardiovascolare abbassando i livelli di omocisteina [16] e dopo ulteriori lavori che hanno dimostrato come il suo contributo al rischio di TEV fosse in realtà dovuto alla contemporanea presenza di altri fattori di rischio, come ad esempio livelli elevati di fattore VIII [17,18].

Ecco quindi il secondo take-home message: l'inclusione dell'omocisteina in un pannello di esami per un generico screening per la trombofilia NON è appropriata, in quanto il suo dosaggio va riservato a pazienti selezionati con specifiche patologie vascolari, quali ad esempio l'ictus giovanile. Del tutto inappropriata, e quindi assolutamente da evitare, è poi la ricerca delle mutazioni del gene della Metilentetraidrofollato-reduttasi (MTHFR), il principale ma non l'unico enzima del catabolismo dell'omocisteina.

Proprio per la presenza di efficienti vie metaboliche alternative a quella della MTHFR né l'omozigosi né a maggior ragione l'eterozigosi per forme mutate di questo enzima hanno alcun significato clinico, a meno che non si accompagnino alla manifestazione fenotipica di iperomocisteinemia, con tutte le riserve sul suo reale peso già espresse.

Diverso è il discorso riguardo agli anticorpi antifosfolipidi (APLA) che, giusto per fare un minimo di chiarezza sulla nomenclatura, comprendono il **Lupus Anticoagulant**, gli **Anticorpi Anticardiolipina** e gli **anticorpi anti-beta2 GPI**, oltre a diversi altri tipi di anticorpi diretti contro complessi proteina-fosfolipidi di interesse prevalentemente nell'ambito della ricerca. È noto da tempo che questi anticorpi si possono associare a fenomeni tromboembolici sia arteriosi che venosi, oltre che a patologie riproduttive come l'abortività ricorrente, costituendo in tal modo una precisa entità nosografica che prende il nome di "Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)" [19], che può associarsi ad altre patologie autoimmuni come il LES ma che può anche essere isolata.

Purtroppo i dati disponibili sull'interazione fra APLA e contraccettivi ormonali (CO) sono molto scarsi e non consentono di farsi un'idea precisa del comportamento da adottare. Infatti l'uso di CO è stato associato ad un rischio elevato di TEV sia in donne con APS e con LES in alcuni lavori, ma non in altri, ed ancor meno si sa sul reale rischio trombotico in soggetti asintomatici nei quali la positività per APL sia un riscontro occasionale [20]. In generale, pur con le dovute cautele nell'applicare ad una popolazione sostanzialmente sana (ricordiamo infatti che la positività per APL non costituisce di per sé una malattia) le raccomandazioni formulate per le giovani con donne con LES e APL, ritengo sia ragionevole in analogia con queste ultime porre una controindicazione all'uso di CO in donne con positività per APL a titolo elevato e persistente nel tempo, anche se asintomatiche [20].

“... MI HANNO DETTO CHE RISCHIO LA TROMBOSI...”

Non so se ci avete fatto caso, ma nel paragrafo precedente si è parlato quasi sempre di Odds Ratio, cioè di aumento del rischio di TEV determinato dalle varie condizioni trombofiliche congenite o acquisite. Dal punto di vista scientifico è corretto, ma dal punto di vista del paziente manca l'informazione fondamentale, quella sul suo Rischio Assoluto di avere un problema. In questi anni di Superenalotto stramilionari questo concetto statistico è molto ben compreso anche dalla gente comune: se gioco 8 o 10 schedine certamente

moltiplico le mie probabilità di vittoria, ma la mia probabilità assoluta rimane comunque molto bassa. E che cosa succede in questa strana lotteria alla rovescia, in cui si “vince” qualcosa di poco piacevole come una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare? La possibilità di questo evento non è così remota come quella di una supervincita, ma non è nemmeno così probabile come a volte si può pensare, specie se si cercano le informazioni in modo indiscriminato su Internet...

Si stima che l'incidenza di TE venoso nelle donne in età fertile sia piuttosto bassa, e variabile da 1 a 10 casi per 10.000 donne-anno. L'ampia variabilità della stima del TE venoso nella popolazione generale è legata a vari motivi:

- » gli studi epidemiologici condotti hanno utilizzato disegni sperimentali diversi (es. studi trasversali su coorti di popolazione fisse vs. studi basati sulle diagnosi di dimissione ospedaliera)[21-24];
- » la metodologia di accertamento dell'end-point era variabile (includendo, per le casistiche meno recenti, anche casi di TE venoso riferiti solo su base anamnestica e non accertati con metodi oggettivi strumentali);
- » in alcuni studi sono state poi incluse sia diagnosi di tromboflebite superficiale che di trombosi venosa profonda.

Inoltre, la presenza o assenza delle comorbidità / fattori di rischio legate alla trombosi (es. concomitante gravidanza, chirurgia) è spesso non definita nei vari studi, rendendo difficile differenziare la stima dell'incidenza del TE idiopatico da quella del TE secondario. Pur con queste limitazioni, l'incidenza di TE venoso per la popolazione femminile di età compresa tra i 18 e i 40 anni appare stimabile intorno a 1-2 casi per 10.000 persone-anno per i casi idiopatici, mentre l'incidenza globale di TE venoso nella stessa fascia è compresa tra i 4 e i 7 casi per 10.000 persone-anno, comprendendo tra questi ultimi anche i casi legati alla gravidanza e a chirurgia/trauma. I casi idiopatici sono verosimilmente la quota di maggior interesse per la salute della donna in relazione all'uso di EP: infatti, l'aumento assoluto del rischio di TE venoso imputabile all'uso di EP andrebbe calcolato principalmente verso i casi idiopatici (devono essere infatti esclusi dal calcolo dell'aumento del rischio i casi di TE venoso insorti in gravidanza).

Quindi che cosa significa essere portatrice di una di queste condizioni trombofiliche? Per quanto riguarda le due più frequenti mutazioni a carattere trombofilico, il fattore V Leiden e la mutazione G20210A del gene della protrombina, che come abbiamo visto sono associate ad un OR rispettivamente di circa 7 e 4, significa un rischio assoluto di base di TEV pari a 7 e 4 casi/10.000 donne/anno. I dati sugli altri difetti sono meno solidi, a causa della loro rarità, ma è ragionevole ritenere il RA molto maggiore, intorno a 30 casi/10.000/anno per il deficit di Proteina C, 70/10.000/anno per quello di Proteina S, 50/10.000 per il deficit di AT e, dato questo molto interessante per le ricadute cliniche pratiche, 84/10.000/anno per i difetti combinati, evenienza tutt'altro che rara [25].

Altro take-home message: non tutti i gatti sono grigi, non tutti i difetti trombofilici sono uguali, e la conoscenza del rischio di base cui sono esposte le pazienti è un requisito fondamentale per poter adeguare ad esso le scelte terapeutiche. Non solo, ma la possibilità di coesistenza di difetti diversi, e la grande rilevanza clinica di questa condizione, che si colloca come quella a maggior rischio assoluto di

TEV, rende indispensabile un atteggiamento manicheo: o si decide che non è necessario né appropriato uno screening per trombofilia in previsione di assumere contraccettivi ormonali, ovvero nei casi in cui si ritenga utile esso deve comprendere la ricerca di tutte le condizioni trombofiliche di dimostrata rilevanza clinica viste sopra.

“...E NON POTRÒ MAI PRENDERE LA PILLOLA...”

Che cosa c'entra la trombofilia venosa con le terapie ormonali? Sin dalla fine degli anni '60 è stato riconosciuto un aumento del rischio di TE venoso durante l'uso di EP, ponendolo in relazione con la quantità di etinil-estradio (estrogeno) contenuto negli EP. Questo dato clinico è del resto congruente con riscontri di laboratorio, che mostrano come gli estrogeni determinino un aumento dei livelli di fattore VII, VIII e X, oltre che del fibrinogeno; inoltre essi determinano un calo nei meccanismi inibitori fisiologici mediante una riduzione nei livelli circolanti di proteina S ed un aumento della resistenza alla Proteina C attivata, simile a quella dovuta alla mutazione del Fattore V Leiden ma del tutto indipendente da essa [26]. Tale corrispondenza tra dose di estrogeno e rischio di TE venoso non sembra invece più dimostrabile con dosi di estrogeno < 50 µg. Poiché i preparati attualmente in commercio contengono quantità di estrogeno inferiori a 50 µg, considereremo solo studi che abbiano valutato il rischio trombotico per i farmaci attualmente disponibili.

Globalmente, il rischio assoluto di TE venoso nelle donne che assumono EP è stimato intorno a 3,9 casi per 10.000 donne-anno nella meta-analisi di Nightingale, con rischi però aumentati nelle donne >35 anni, fumatrici o con BMI > 25 kg/m² [27,28].

C'è poi il problema spinoso e complesso, dai molti risvolti, sul rischio relativo di alcuni composti rispetto ad altri. Le meta-analisi di Kemmeren e di Hennessy [29,30] hanno dimostrato che gli EP che contengono desogestrel o gestodene determinano un aumento del rischio assoluto di TE venoso di circa 1,1 casi per 10.000 donne-anno rispetto ai preparati che contengono levonorgestrel. In termini assoluti, un'altra meta-analisi [31] attribuisce ai preparati che contengono desogestrel o gestodene un rischio di TE venoso pari a 3 casi per 10.000 pazienti-anno, contro un rischio assoluto di TE variabile da 1,6 casi per 10.000 pazienti-anno a 3,1 casi per 10.000 pazienti-anno per i preparati che contengono levonorgestrel. La querelle non è spenta, e sono recentemente apparsi in letteratura sia autorevoli lavori che sono giunti a conclusioni differenti, non dimostrando differenze in termini di rischio trombo embolico fra CO di seconda e terza generazione [32], sia altri che li hanno sostanzialmente confermati [33,34]. La Figura 1 ci propone una tabella riassuntiva di uno di questi [33], ma è opportuno fare alcune riflessioni su questi dati.

La prima riguarda il rischio assoluto di eventi, che non a caso è stato posto nella prima colonna, per evidenziare come l'aumento di rischio di TEV dovuto alla contraccezione ormonale sia di entità molto limitata, nell'ordine di circa 3 casi ogni 10.000 donne/anno.

Un secondo dato interessante, di cui dovremo tener conto nel processo decisionale sulla prescrizione delle terapie ormonali nelle donne trombofiliche, è l'aumento del rischio assoluto con l'aumentare dell'età, fenomeno confermato anche da altri

studi [34] e tipico del TEV in tutte le popolazioni. Un terzo elemento rilevante è dato dalla conferma che i composti contenenti gestodene, desogestrel ed anche drospirenone hanno un rischio relativo leggermente maggiore, anche se sempre su valori assoluti molto contenuti [33,34]. Ultimo dato rilevante è la sicurezza dei composti contenenti solo progestinico [33]. Ancora, da questi studi emerge l'idea che il primo anno, ed addirittura i primi 3 mesi, di utilizzo sia il periodo a maggior rischio, anche se trascorso questa fase il rischio di TEV non si può considerare azzerato [33,34].

E per i preparati transdermici? I dati in questo caso sono certo meno solidi, ma contrariamente a quello che ci si sarebbe attesi non mostrano una sostanziale differenza rispetto ai contraccettivi orali di terza generazione, con un OR di 2.0 rispetto ai composti contenenti norgestimate [35].

Ma perché tanto interesse per differenze veramente minime in termini di rischio trombo embolico? Perché è intuibile che l'utilizzo di un composto a minor rischio potrebbe risultare particolarmente vantaggioso proprio nel caso in cui il rischio assoluto basale è più alto, come nel caso dei soggetti con trombofilia congenita.

Le terapie ormonali non sono però solo quelle contraccettive, ma un ruolo importante ha anche quella sostitutiva post-menopausa (TOS). Esula dai compiti di questa rassegna della letteratura addentrarsi nella spinosa questione del rapporto rischio/beneficio di questa terapia, e ci limiteremo a focalizzare la nostra attenzione solo sul rischio di TEV, che diventa rilevante dopo le osservazioni appena fatte sull'aumentare del rischio assoluto di TEV con l'aumentare dell'età.

Una recentissima metanalisi sull'argomento [36] ci offre l'opportunità di fare un po' di chiarezza sull'argomento, indicando che pur con differenze a seconda degli studi considerati, nel complesso il rischio di TEV è aumentato di circa 2 volte nelle

Variabile	Rischio assoluto (casi/10.000/anno)	Rischio Relativo aggiustato
Età: 30-34 anni	3.77	1 (riferimento)
40-44 anni	5.25	1.57
45-49 anni	6.59	2.09
NON USO	3.01	1 (riferimento)
Attuale utilizzo di contraccettivi orali	6.29	2.83
<1 anno	6.48	4.17
1-4 anni	5.43	2.98
Contraccettivo orale con 20-40 mg di estrogeno e:		
Levonorgestrel	5.47	2.02
Desogestrel-gestodene	6.82	3.55
Drospirenone	7.83	4.00
Solo progestinico:		
Levonorgestrel 30 mg o noretisterone 350 mg	1.82	0.59
Desogestrel 75 mg	3.32	1.10
Dispositivi intra-uterini a rilascio di progestinici	3.35	0.89

Figura 1 - Rischio di TEV in relazione ad alcune variabili in corso di contraccezione ormonale

donne che per la TOS utilizzano estrogeni per via orale, e particolarmente il norpregnano, ma non in quelle che utilizzano la via transdermica [36]. Di particolare interesse per chi si occupa di coagulazione è la considerazione che i dati di questa meta-analisi sembrano indicare, pur con qualche doverosa cautela per la limitata disponibilità di studi esaminati, che i preparati transdermici hanno un basso rischio anche di ricorrenza di TEV, e quindi si possono considerare ragionevolmente sicuri anche nelle donne con una precedente anamnesi di TEV [36].

E a questo punto si torna alla domanda iniziale: come direbbe qualcuno, tutto questo che c'azzecca con la trombofilia? È ragionevole attendersi che una qualche forma di sinergismo fra fattori di rischio acquisiti e congeniti, nel senso che in un soggetto congenitamente predisposto più facilmente un fattore di rischio acquisito, come può essere una terapia ormonale, può far raggiungere quel famoso "potenziale trombotico" cui accennavamo all'inizio di questa review e provocare quindi l'evento clinico trombotico.

In effetti i dati disponibili sembrano confermare questa ipotesi, indicando un effetto di tipo moltiplicativo [37]. Infatti uno studio retrospettivo di coorte ha mostrato un'incidenza annuale di TEV in donne che usano i CO e che sono portatrici di deficit di antitrombina, proteina C o S rispettivamente del 27.5%, 12% e 8.6%, valori di diversi ordini di grandezza superiori a quelli attesi in base alla presenza della sola anomalia congenita o acquistata [37]. Nel caso dei due difetti congeniti più frequenti (fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina, associati ad un rischio relativo di TE venoso di circa 7 e 4 rispettivamente), tale rischio relativo aumenta fino a 20 o 30 volte, ed anche fino a 50-100 volte in presenza di difetti omozigoti o multipli [37, 38]. Ancora una volta, però, bisogna riportare il discorso in termini di rischio assoluto: considerando un'incidenza di base di TEV venoso di 1 su 10.000 donne-anno nella fascia di età fertile, si passa a un'incidenza di 4 su 10.000 donne-anno dovuta agli EP, 7 su 10.000 donne-anno dovuta al fattore V Leiden e 30 su 10.000 donne-anno dovuta alla combinazione dei due fattori di rischio. È vero che alcuni studi hanno preso in considerazione sedi molto rare di TE venoso, come ad esempio la trombosi venosa cerebrale, documentando anche in questo caso un'interazione di tipo sinergico tra l'utilizzo di EP e la presenza di alterazioni ereditarie della coagulazione a carattere trombofilico, particolarmente la mutazione G20210A della protrombina [39,40]. Anche in questo caso, però, i rischi relativi per quanto elevati vanno tradotti in termini assoluti tenendo conto della bassissima incidenza annua della trombosi venosa cerebrale (circa 1 caso su 100.000). La relazione fra trombofilia e TOS è stata valutata in 4 studi di caso-controllo e in entrambi i trial clinici della Women's Health Initiative [41]. Nel complesso, la presenza delle mutazioni FV Leiden o del gene della protrombina comportava un OR di TEV di 3.3, ed anche maggiore (OR=8.0) in caso di impiego di estrogeni equini coniugati con o senza progestinico, rispetto alle donne che non avevano la mutazione e non assumevano TOS. In uno studio, però, non è stata segnalata nessuna differenza di rischio di TEV fra donne con trombofilia che assumevano estrogeni per via transdermica e donne non trombofiliche che non assumevano nessun composto ormonale [41], confermando l'idea della maggior sicurezza di questa via di somministrazione.

CONCLUSIONI

ED ALCUNE INDICAZIONI PRATICHE.

Questa mini-review, organizzata più a mò di lunga chiacchierata sulla trombofilia venosa e le terapie ormonali, non si può concludere senza citare un autorevole documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che indica i criteri di eleggibilità per i vari metodi contraccettivi [42], documento che apparentemente rende del tutto inutili queste pagine, in quanto formula una precisa controindicazione all'uso di qualunque contraccettivo combinato, sia per via orale, sia per via transdermica sia come anello vaginale tanto nelle donne con anamnesi personale di TEV quanto in quelle con trombofilia, senza porre distinzione fra le diverse condizioni trombofiliche [42]. Per queste categorie di donne l'unica forma di contraccezione ormonale indicata è quella con i soli progestinici; inoltre il documento non si occupa, per definizione, del problema della TOS.

L'autorevolezza della fonte è fuori discussione, certamente molto maggiore di quella dell'Autore di queste pagine, ma una posizione così tranchant merita a mio parere alcune sommesse considerazioni che vorrei condividere con voi. La prima riguarda una palese contraddizione, in termini quantomeno di logica se non scientifici, riguardo alla opportunità della ricerca delle condizioni trombofiliche, che il documento non raccomanda di eseguire di routine, pur attribuendo alla loro eventuale presenza un'importanza fondamentale nel successivo processo decisionale. Ora, nessun dubbio sul fatto che questo screening NON vada richiesto prima di iniziare una contraccezione ormonale, come ribadiscono con assoluta chiarezza sia le Linee Guida Inglesi [43] sia una Consensus Conference italiana. Cito testualmente quest'ultima: "5.4 - Un medico che applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso prescrive la contraccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica" [44]. Queste posizioni però partono proprio dalla considerazione della modesta rilevanza clinica della conoscenza di una eventuale condizione trombofilica nel processo decisionale che porta alla prescrizione delle terapie ormonali, proprio per la limitata entità dell'aumento del rischio ASSOLUTO di TEV apportata da queste condizioni. Ma se si ritiene che esse siano talmente gravi da far porre una controindicazione assoluta a tali terapie allora lo screening dovrebbe giocoforza essere generalizzato. Una seconda osservazione metodologica riguarda la mancanza di un grading nelle raccomandazioni del documento OMS, che sarebbe di grande importanza proprio perché ce lo aspettiamo basso, in quanto non ci sono studi randomizzati controllati che hanno affrontato in modo specifico questo problema.

Proveremo ora a sintetizzare le diverse considerazioni fatte finora in alcuni suggerimenti pratici. Si parla di suggerimenti e non di raccomandazioni in quanto si tratta di opinioni personali, sia pure ricavate dalla letteratura, in quanto la mancanza di evidenze solide preclude la possibilità di formulare raccomandazioni forti.

È opportuno che ogni Unità Operativa si doti di un proprio protocollo interno, in cui i criteri di scelta vengono esplicitati a priori e condivisi fra specialisti di aree diverse, e che venga periodicamente verificato attraverso un processo di audit e feedback.

- I. L'aumento assoluto del rischio di TEV associato alle terapie contraccettive ormonali è di entità modesta, e non tale da far porre una controindicazione assoluta al loro impiego in presenza delle più comuni condizioni trombofiliche, come la mutazione FV Leiden e quella del gene della Protrombina 20210 in eterozigosi. Queste condizioni, così come il deficit di proteina C, costituiscono elementi di rischio da confrontare con i potenziali benefici della contraccettione ormonale, da valutare caso per caso [44]. Invece, il deficit congenito di antitrombina, l'omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP. Infine per quanto riguarda la carenza congenita di proteina S non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione [44].
- II. Proprio per l'importanza clinica che vengono ad assumere i difetti combinati si raccomanda di non limitare la ricerca al solo difetto più frequente, o a quello eventualmente in una familiare della probanda. La Tabella II riporta le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulle Trombofilie della Regione Emilia-Romagna sia sui test da eseguire sia su quali soggetti siano da studiare in questo senso.
- III. È opportuno in ogni caso agire sui fattori di rischio rimuovibili come il fumo di sigaretta e l'obesità, in modo da ridurre al minimo possibile il potenziale trombotico dell'individuo prima di introdurre un fattore di rischio come la terapia ormonale. Questo comportamento del resto è raccomandabile in tutte le donne, a prescindere della presenza di una condizione trombofilica.
- IV. È opportuna particolare cautela nel bilancio di rischi e benefici delle terapie ormonali dopo i 40 anni, quando il rischio assoluto di TEV si alza e di conseguenza anche piccole variazioni nel rischio relativo possono assumere un rilevante peso clinico.
- V. La storia personale e familiare (nei familiari di primo grado) di TEV costituisce una forte controindicazione all'utilizzo di terapie ormonali. Infatti, anche se è stato dimostrato che una storia negativa non è predittiva dell'assenza di fattori di rischio, che potrebbero non essersi espressi fino a quel momento ma essere comunque presenti, una storia familiare positiva dev'essere guardata con forte sospetto anche in caso di negatività dei test finora disponibili che, lo ricordiamo, non identificano il 100% delle trombofilie familiari.
- VI. Non spetta né all'Ematologo né al Ginecologo consigliare o sconsigliare l'assunzione di composti ormonali alle donne, che devono essere informate nel modo più completo e comprensibile possibile, in modo da essere messe in grado di operare la propria scelta con cognizione di causa. In linea di massima va ribadito che i composti di seconda generazione appaiono leggermente più sicuri, dal punto di vista del rischio di TEV, sia di quelli di terza generazio-

ne sia di quelli contenenti drospirenone sia anche probabilmente dei preparati transdermici. Appare quindi logico preferire, in linea di massima, tali composti proprio nei soggetti che partendo da un rischio basale di TEV più elevato possono trarre maggiore vantaggio anche da piccole variazioni nel rischio relativo. Va comunque sottolineato, e ribadito anche alle pazienti, che il rischio assoluto rimane comunque molto contenuto, in quanto in una donna con eterozigosi per il FV Leiden l'uso di un preparato contenente gestodene o desogestrel comporta un rischio assoluto di una decina di eventi in più ogni 10.000 donne ogni anno.

- VII. Tutti i dati di letteratura indicano che il primo anno, ed ancor più i primi 6 mesi, di assunzione di preparati estro progestinici è a maggior rischio di complicanze tromboemboliche venose [37], e pertanto in questo primo periodo è raccomandabile un più stretto follow-up clinico.
- VIII. Particolarmente delicato appare il discorso relativamente alla TOS. Anche se l'aumento del rischio relativo dovuto a tale terapia e al suo effetto moltiplicativo con eventuali difetti trombofilici è di entità analoga a quello che si osserva con le terapie estro progestiniche pre-menopausa, abbiamo però imparato a focalizzare la nostra attenzione più sul rischio assoluto che su quello relativo, ed i dati in questo senso appaiono leggermente meno favorevoli. Infatti il rischio assoluto di TEV aumenta con l'età, per cui si deve calcolare che la TOS comporti un rischio aggiuntivo dell'ordine di 4 eventi tromboembolici in più ogni 1000 donne/anno per la fascia di età fra i 50 e i 59 anni, e 9 per quella fra i 60 e i 69 [37]; questo rischio "basale" va poi moltiplicato per lo stesso fattore attribuibile alle eventuali condizioni trombofiliche, il che porta ad un valore di tutto rispetto e tale da obbligare a molta cautela, e accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di intraprendere tale terapia in soggetti trombofilici, per i quali mi sento di esprimere una controindicazione relativa piuttosto forte. Va ricordato però che, pur in assenza di dati epidemiologici solidi sulla loro sicurezza in popolazioni speciali come i soggetti con trombofilia, vi sono convincenti indicazioni che i preparati transdermici possano essere in generale più sicuri rispetto al rischio di TEV, e quindi preferibili particolarmente nelle donne a rischio per tale complicanza nelle quali si ritenga fortemente indicato tale intervento terapeutico.

Ci auguriamo che alla fine di questa analisi della letteratura le idee saranno un poco più chiare in merito alla trombofilia, soprattutto perché solo così si potrà rendere un buon servizio alle donne che si rivolgono a noi medici con domande o con richieste di rassicurazione. Il medico non deve proibire o imporre delle scelte, ma deve fornire loro in modo semplice e comprensibile tutti gli elementi per poter operare in modo consapevole e sereno le proprie scelte sulle terapie ormonali e più in generale sui grandi temi della salute e della sfera riproduttiva.

INDICAZIONI PRATICHE PER L'ATTIVITÀ CLINICA

Soggetti nei quali è indicato eseguire i test

Soggetti sintomatici per pregressa patologia trombotica:

- » Con uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa idiopatica
- » Con uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa dopo stimoli di modesta entità
- » Uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa e dimostrata familiarità per tromboembolia venosa
- » Con più precedenti episodi di trombosi venose superficiali su vena sana
- » Con trombosi venose in sedi non usuali (ad esclusione delle occlusioni venose retiniche); nel caso di trombosi addominali si consiglia anche la ricerca del Jak2 (V617F)
- » Con necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- » Con porpora fulminante neonatale
- » In soggetti con patologia arteriosa a comparsa in età inferiore a 55 anni la ricerca delle alterazioni trombofiliche dovrebbe essere limitata a: ricerca del LAC, dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi e dell'omocisteina,

mentre può essere più esteso in singoli casi nei quali i risultati possono influenzare la scelta terapeutica

- » In soggetti di età inferiore a 55 anni con pregresso ictus e TIA secondario alla presenza di forame ovale pervio

Donne con pregressa patologia della gravidanza

- » Aborti ricorrenti
- » Morte endouterina fetale (MEF)
- » Pre-eclampsia
- » HELLP Syndrome
- » Abruptio placentae
- » Ritardo di crescita fetale

Soggetti asintomatici

La ricerca dei fattori sopra elencati nei soggetti ASINTOMATICI va limitata ai seguenti casi prima dell'esposizione a situazioni a rischio trombotico particolare (es. terapia ormonale e gravidanza):

- » Storia familiare chiaramente positiva per tromboembolia venosa
- » Familiare di 1° grado di un soggetto portatore di alterazione trombofilica congenita accertata

{BIBLIOGRAFIA}

1. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3:1611-17.
2. Walker ID, Greaves M, Preston FE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation And Management Of Heritable Thrombophilia. *British Journal of Haematology* 2001;114: 512-528.
3. Lussana F, Dentali F, Abbate R et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research* 2009;124:e19-e25.
4. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 301-4.
5. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1105-1109.
6. Dalh  ck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
8. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
9. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87:1095-108
10. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
11. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood* 2009;114:2878-83.
12. Bloemenkamp K, Helmerhorst F, Rosendaal F et al. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999; 82:1024-1027.
13. Legnani C, Cini M, Cosmi B, et al. Risk of deep vein thrombosis: interaction between oral contraceptives and high factor VIII levels. *Haematologica* 2004;89:1347-1351.
14. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal F. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2186-2190.
15. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis. *BMJ* 2002;325:1-7.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354.
17. Lijfering WM, Coppens M, van de Poel MHW et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemia

- is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 2007; 98: 457–463.
18. Lijfering WM, Veeger NJGM, Brouwer JP, van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica* 2007; 92:1703–1706.
 19. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010;340:c2541.
 20. Tincani A, Nuzzo M, Lojcono A et al. Review: Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007 16: 600–605.
 21. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3r. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585–93.
 22. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Group d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83:657–60.
 23. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1724–9.
 24. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:674–81.
 25. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1526–32.
 26. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research* 2010;126:5–11.
 27. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:265–74.
 28. Pomp ER, le CS, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and
 29. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131–4.
 30. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64:125–33.
 31. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation “pill scare”. *Contraception* 2010;81:401–407.
 32. Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, Marin I, Gonzalez MA. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:8–17.
 33. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
 34. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
 35. Dore D, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010;81:408–413.
 36. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current Opinion in Hematology* 2010;17:457–463.
 37. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:488–493.
 38. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der MJ. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167:282–9.
 39. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793–7
 40. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107:2766–73.
 41. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31.
 42. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009. Disponibile al sito: www.who.int/reproductivehealth.
 43. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209–220.
 44. Istituto Superiore di Sanità- Sistema Nazionale Linee-Guida. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva. Consensus Conference. Roma, 18–19 settembre 2008. Disponibile al sito: www.snlg-iss.it

MENOPAUSA e HRT: il razionale di scegliere la via transdermica o quella orale

Cannoletta M, Ferrari S, Cazzato L, Palma F, Volpe A, Cagnacci A.

DIPARTIMENTO INTEGRATO MATERNO-INFANTILE, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI MODENA

INTRODUZIONE

Gli estrogeni, prodotti fisiologicamente nel corso della vita fertile, agendo a vari livelli, regolano una varietà di fattori sistemici e circolatori ed esercitano un'evidente attività di protezione nei confronti dell'apparato cardiovascolare e osseo [1].

L'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) mira a reintegrare gli ormoni, eliminando gli eventuali disturbi soggettivi insorti e contrastando le conseguenze dell'ipoestrogenismo a livello dei vari tessuti, organi ed apparati. La TOS pertanto si basa essenzialmente sulla somministrazione di preparati estrogenici, associati a progestinici, quest'ultimi aggiunti quasi con il solo scopo di prevenire l'iperplasia ed il tumore endometriale. Negli anni '60, negli Stati Uniti, la TOS è stata effettuata principalmente con preparati orali, contenenti molecole estrogeniche quali gli estrogeni coniugati equini (CEE), mentre in Nord-Europa venivano utilizzate altre molecole estrogeniche quali l'estradiolo valerato o l'estradiolo micronizzato [2]. Successivamente, sono comparse vie di somministrazione non orale quali i cerotti cutanei, cui si sono aggiunti nella seconda metà degli anni '90 i gel cutanei [2].

Tra le molecole progestiniche, sono sempre state disponibili, oltre al medrossiprogesterone acetato (MAP), il prodotto di gran lunga più usato negli Stati Uniti, altri progestinici di derivazione da molecole androgeniche (norgestrel; noretisterone) impiegati ampiamente nel Nord-Europa, e anche preparati con struttura ed azione assai simile al progesterone naturale, come il didrogesterone impiegato soprattutto nell'Europa centrale e meridionale. A partire dalla seconda metà degli anni '90 si sono resi disponibili in Italia altri progestinici di sintesi quali il nomegestrolo acetato, il progesterone naturale micronizzato, il ciproterone acetato e il drospirenone. Solo alcuni progestinici quali il noretisterone acetato ed il levonorgestrel sono stati utilizzati nella somministrazione transdermica.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Via Orale

I CEE sono costituiti da una miscela di composti ad azione estrogenica ottenuti, mediante tecnica estrattiva, dall'urina della giumenta gravida. Sono composti da esteri solfati dell'estrone (50-60%), equilina (02-30%), 17 α -diidroequilina (0,5-4%), 17 α -estradiolo (2,5%), 17 β -estradiolo in dosi modeste. [3].

Dopo la somministrazione orale sono rapidamente assorbiti dalla mucosa intestinale, in parte come forma solfata ed in parte come forma idrolizzata, quest'ultima prontamente riconiugata dalla mucosa stessa o dall'intestino. In circolo si crea un equilibrio dinamico tra forme di estrone coniugate all'albumina e non, dove le prime svolgono un ruolo di riserva inerte [3] fino a che non vengono convertite in estradiolo. In questa maniera l'azione metabolica dell'ormone è più duratura anche dopo la sospensione della terapia.

L'Estradiolo Valerato è la forma esterificata del 17 β -estradiolo, che dopo la somministrazione orale viene rapidamente idrolizzata ad estradiolo a livello della mucosa intestinale. Quest'ultima viene metabolizzata a livello epatico in estrone ed estrone solfato [4]. Le massime concentrazioni di estradiolo vengono raggiunte dopo 30-60 minuti dall'assunzione, ma questo rappresenta solo il 3-5 % della dose somministrata. Vengono invece raggiunti alti livelli di estrone ed estrone solfato (10-50 volte superiori a quelli dell'estradiolo) che fungono da riserva e che vengono lentamente trasformati in forma attiva [3]. Con la somministrazione di 2mg si ottengono livelli circolanti variabili dai 24 ai 140 pg di estradiolo.

L'Estradiolo Micronizzato è una formulazione chimica nella quale le molecole sono ridotte in particelle microscopiche che vengono rapidamente assorbite. Anche in questo caso prevalgono i livelli circolanti di estrone ed estrone solfato (3-6 volte superiori all'estradiolo). Con la somministrazione di 2 mg/die si raggiungono 65-110 pg di estradiolo circolante.

L'Estradiolo è un metabolita dell'estradiolo con blanda attività biologica per la sua rapida metabolizzazione e per il suo legame labile con il recettore. Dopo somministrazione circola per lo più in forma coniugata. È utilizzato prevalentemente per via vaginale. Quando somministrato per via orale la dose standard è di 1-2 mg/die.

Via Transdermica:

Questa via sfrutta la capacità della cute, per lo più dello strato corneo, di assorbire l'estradiolo ed eventualmente il progestinico, e di fungere da serbatoio.

Attraverso questa via si evita l'effetto del primo passaggio epatico che evitando il massivo metabolismo dell'estradiolo durante la fase di assorbimento dal tubo gastroenterico ne aumenta la biodisponibilità favorendo la somministrazione di dosag-

gi nettamente inferiori, e favorendo un rapporto estradiolo/estrone simile a quello presente nell'età fertile con prevalenza dell'ormone in forma attiva. I livelli circolanti ormonali sono inoltre più stabili e, nella fase di assorbimento, presentano una minore variabilità inter- ed intra-individuale.

La forma più comunemente usata è il cerotto che può esistere in due tipologie: a matrice o a serbatoio. Nella forma a serbatoio l'estradiolo ed eventualmente il progestinico è disciolto in una sostanza idroalcolica ed il suo rilascio avviene attraverso una membrana porosa che ne permette il passaggio nella cute. Il quantitativo di ormone rilasciato è proporzionale alla superficie di contatto del cerotto con la cute. Il cerotto a matrice rappresenta una evoluzione del primo. In questo caso l'ormone è disciolto nella matrice del cerotto e questo consente un cerotto più sottile e meno evidente.

L'estrogeno rilasciato dai cerotti è l'estradiolo. I dosaggi utilizzati sono normalmente nell'ordine dei micro- anziché dei milli-grammi. Esistono cerotti che rilasciano 14-25-50-75-100 mcg di 17 β -estradiolo/die. La somministrazione può essere mono- o bi-settimanale [3].

Esistono anche i gel cutanei, dove l'estradiolo è in forma idroalcolica. Il principio dell'assorbimento è lo stesso, ed i dosaggi variano da 1 a 2.5 mg/die. Queste formulazioni hanno tuttavia trovato una scarsa accettazione e diffusione.

Anche vie di somministrazione parenterale, quali la via nasale, hanno trovato una scarsa diffusione e per la scarsità di dati clinici a loro carico, non saranno trattate nei successivi capitoli.

EFFETTI PREVENTIVI E TERAPEUTICI

Sintomi Climaterici

Risalgono a circa vent'anni fa i primi articoli che descrivono il buon controllo dei disturbi vasomotori ad opera della TOS transdermica, a basso dosaggio [5]. Per quello che riguarda Tutti gli studi osservazionali e trias clinici randomizzati hanno documentato un miglioramento dei sintomi climaterici (vampate di calore, sudorazioni notturne, disturbi dell'umore, disturbi urogenitali, calo della memoria) al ripristino di adeguati livelli circolanti di estradiolo. Inoltre non sono state descritte differenze significative nell'efficacia terapeutica tra TOS effettuata per via orale o transdermica [6, 7].

Anche per quello che riguarda la sfera dei disturbi sessuali sia TOS transdermica che orale sortiscono effetti positivi e sovrapponibili [8]. Stesso discorso si può fare per i disturbi dell'umore, in particolar modo per la depressione [9, 10], e per la qualità di vita in genere [11].

Osteoporosi

La menopausa si associa ad una diminuzione della mineralizzazione ossea che nel 25-30 % delle donne è causa di osteopenia od osteoporosi. Gli estrogeni intervengono sul rimodellamento del tessuto osseo attraverso l'attivazione degli osteoblasti e l'inibizione degli osteoclasti. Ristabilire livelli fisiologici circolanti di estradiolo (50-150 pg/ml) ha un effetto profilattico nei confronti dell'osteoporosi postmenopausale. Ed a questo proposito, già alla fine degli anni ottanta Adami et al. [12], e successivamente Cagnacci et al. [5], hanno descritto effetti positivi della TOS transdermica sulla protezione del tessuto osseo. L'effetto simile TOS transdermica a quella orale è dimo-

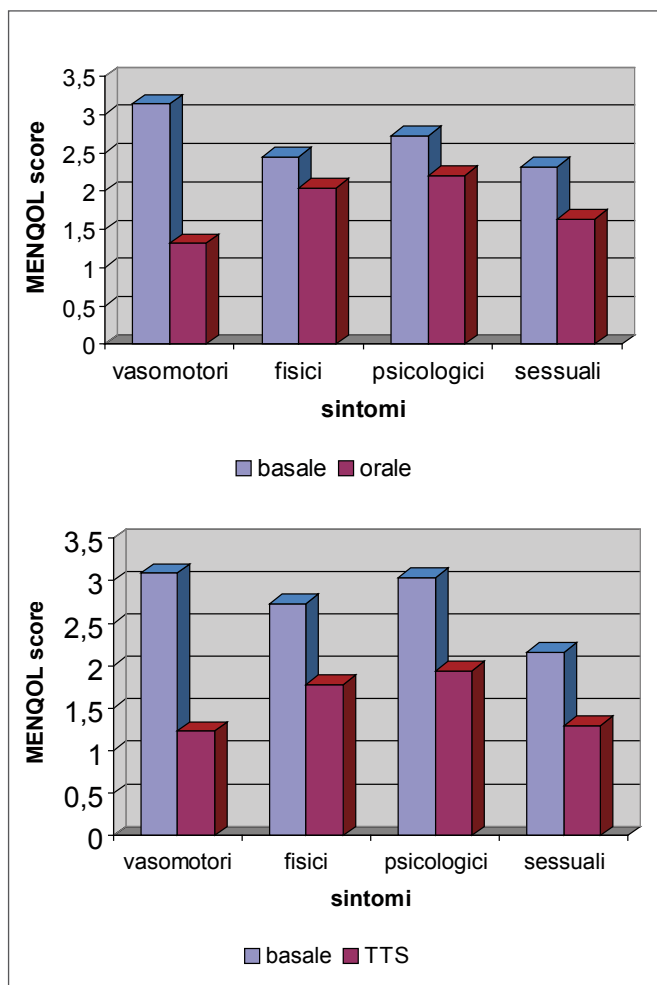


Figura 1. Effetto della TOS (in alto) e transdermica (in basso) sulla qualità della vita, misurata con Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) (modificata da ref.11).

strata da studi successivi [13].

In uno studio randomizzato sull'utilizzo per tre anni di TOS transdermica verso orale, si dimostra come i due tipi di terapia siano sovrapponibili per quello che riguarda l'efficacia sulla protezione dell'osso e miglioramento dell'indice di massa ossea [14].

Inoltre è stato dimostrato che l'effetto protettivo sull'osso, con aumento della densità minerale ossea, e decremento dei markers di turnover osseo, si ottiene anche con dosaggi estremamente bassi, 0,014 mg/die di estradiolo per la via transdermica [15] e 0,5 mg/die di 17 beta estradiolo per la via orale [16].

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE.

Lipidi

Durante la menopausa, sia chirurgica che fisiologica, si può assistere ad un peggioramento dell'assetto lipidico associato con una maggior incidenza di patologia cardiovascolare.

Gli estrogeni somministrati oralmente hanno un maggiore impatto sul metabolismo lipidico rispetto alla terapia transdermica a causa dell'effetto del primo passaggio epatico.

Già nel 1986 De Lignieres [7] descriveva un diverso effetto sul metabolismo lipidico degli estrogeni in base alla via di somministrazione, con effetto praticamente neutro della via transder-

mica rispetto a quello ottenuto per via orale, confermata anche da altri studi [5].

Gli estrogeni orali intervengono sul metabolismo delle particelle di colesterolo aumentando i livelli di lipoproteina lipasi che, a sua volta, incrementa il catabolismo dei trigliceridi a HDL 2 e diminuisce la lipasi epatica con accumulo di HDL2 [16, 17]. L'accumulo delle HDL2 sature con elevazione dei livelli di HDL non necessariamente si riflette in un effetto protettivo, non essendoci prova che questo innalzamento si associ ad un effettivo incremento del "reverse cholesterol transport" dai vasi al fegato. Inoltre durante TOS orale si assiste ad un incremento dei livelli circolanti di trigliceridi, conseguenza dell'aumento delle "small dense particles LDL", che per la sua attività pro-aterogena, potrebbe attenuare gli effetti protettivi della TOS. Zegura nel 2006, confrontando le due vie di somministrazione, descriveva un decremento dei livelli sierici di LDL, e aumento dei livelli di HDL dopo l'assunzione di estrogeno per via orale, mentre con il transdermico c'era un aumento di HDL e decremento di trigliceridi, in assenza di modificazioni dei livelli di LDL [17].

La lipoproteina(a) è un fattore di rischio indipendente per patologia cardiovascolare. La componente ApoB100 è responsabile dell'attività aterogena, mentre la componente Apo(a) ha proprietà trombogeniche. I livelli sierici di questa proteina aumentano in menopausa. Emerge, da una grossa review pubblicata nel 2008, ma che raccoglie studi dal 1980 al 2006, come la via di somministrazione orale determini un decremento di queste proteine, mentre la via transdermica ha un ruolo prevalentemente neutro [18].

Glucidi

Nelle donne in postmenopausa si assiste a un progressivo aumento dell'insulino-resistenza dovuto a diversi fattori tra cui età, aumento del grasso corporeo con sua disposizione di tipo androide, diminuzione dell'attività fisica, decremento dei livelli circolanti di estrogeni [19, 20]. Gli studi sull'effetto degli estrogeni sul metabolismo glucidico sono concordi nel mostrare un effetto positivo, attraverso vari meccanismi. Si ipotizza che gli estrogeni agiscano aumentando direttamente i livelli circolan-

ti di insulina agendo sui propri recettori a livello pancreatico [21], diminuiscano la produzione epatica di glucosio [22], e diminuiscano la resistenza periferica all'insulina [23].

Esistono studi che descrivono un significativo decremento del rischio di sviluppare diabete in donne che assumono terapia ormonale, sia transdermica [24] che orale [25].

Cagnacci et al., nel 1992, descrivevano un effetto positivo della terapia estrogenica sia orale che transdermica sul metabolismo dei carboidrati. Dallo studio emergeva un miglioramento dei livelli di glicemia a digiuno in donne che assumevano terapia, sia orale che transdermica, con un miglioramento della clearance epatica dell'insulina durante carico orale di glucosio, e di conseguenza del metabolismo dei carboidrati in donne sottoposte a terapia transdermica [26]. Il dato è stato confermato successivamente da altri studi [27,28]. Anche la sensibilità insulinica sembra essere migliorata dalla terapia estrogenica sia orale che transdermica [29].

Coagulazione

Le modificazioni dei fattori della coagulazione in seguito alla somministrazione di estrogeni per via orale, è il risultato del primo passaggio epatico. È descritto un leggero aumento dell'ipercoagulabilità nelle pazienti che assumono TOS per via orale [30], per un aumento dei livelli circolanti di fattori pro-trombotici, che non viene riscontrato con la somministrazione transdermica [31] (Figura 2).

Sia TOS orale che transdermica determinano un aumento della resistenza alla proteina C attivata, importante fattore prognostico negativo per TVP, ma per la prima l'effetto è in significativamente maggiore [18]. La mancanza di proteine antitrombotiche, come proteina C, proteina S, antitrombina possono determinare un maggior rischio di sviluppare TVP. La somministrazione di terapia transdermica non incide, o lo fa in maniera non significativa su tali proteine, mentre la terapia orale può determinare una diminuzione dei livelli circolanti [18].

Fattori Infiammatori

I fattori d'infiammazione intervengono in maniera determinante nell'instaurarsi e procedere dei vari stadi di formazione della placca aterosclerotica. Tra i markers d'infiammazione sistemica, la proteina C reattiva (PCR) è considerata il maggior predittore indipendente di infarto del miocardio e di mortalità cardiovascolare in donne apparentemente sane. È stato dimostrato come la TOS orale, aumenti in maniera significativa i livelli circolanti di PCR [17, 32].

La TOS transdermica determina invece un effetto neutro o di lieve decremento dei livelli di PCR di interleuchina 6, di molecole di adesione intracellulari (ICAM-1) e di molecole di adesione vascolare (VCAM-1), selectina P e selectina E [33]. Tra i vari fattori che contribuiscono alla destabilizzazione della placca aterosclerotica troviamo le collagenasi, come le metalloproteinasi. La metalloproteinasi 9 è una proteina che ha la capacità di degradare la matrice extracellulare delle arterie. Gli estrogeni aumentandone la produzione avrebbero un ruolo protettivo nelle fasi iniziali della progressione dell'arteriosclerosi, dove il suo incremento interviene nel rimodellamento delle arterie favorendo la conservazione del lume vascolare. L'aumento estrogeno-indotto della metalloproteinasi 9 ha invece

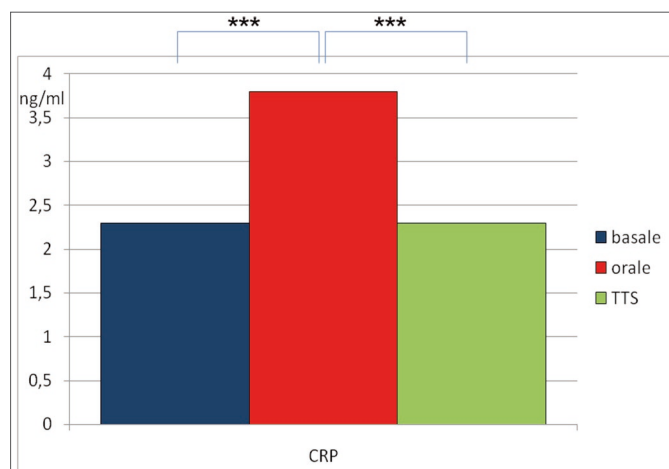


Figura 2 Modificazione della proteina C reattiva in rapporto alla via di somministrazione della TOS (modificata da ref.33).

un effetto negativo nelle fasi finali della formazione della placca ateromatosa, che viene destabilizzata dall'enzima. Una placca destabilizzata si rompe più facilmente e favorendo l'ostruzione vascolare può indurre con la comparsa di importanti eventi vascolari. I livelli delle metalloproteinasi sono aumentati dagli estrogeni orali, ma non da quelli somministrati per via transdermica [34].

Omocisteina

Livelli elevati di omocisteina sono considerati importanti fattori di rischio negativo per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e tromboembolica. La TOS somministrata sia per via orale che per via transdermica interviene in maniera positiva sui livelli di omocisteina, provocandone la diminuzione dei livelli circolanti [35].

Funzione Endoteliale

L'endotelio è un vero e proprio apparato neuroendocrino, con un importante ruolo nella prevenzione della patologia cardiovascolare.

Tra i vari fattori di protezione cardiovascolare i livelli serici di ossido nitrico (NO) giocano un ruolo importante per il loro effetto sulla vasodilatazione, sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica, sulla crescita delle cellule muscolari lisce. Sono numerosi i lavori che descrivono un rapporto diretto tra i livelli di NOx e i livelli circolanti di 17 β -estradiolo.

Non tutti sono concordi nel descrivere l'effetto degli estrogeni sulla produzione di ossido nitrico. Cicinelli ed Ignarro descrivono come la TOS somministrata per via transdermica comporti un aumento rapido dei livelli circolanti di NOx, che si mantiene nel lungo termine (dato verificato con uno studio caso controllo in cross over)[36]. Altri autori, invece non riscontrano questo effetto positivo della TOS transdermica sulla produzione di ossido nitrico [37]; altri ancora descrivono un effetto positivo sia con la TOS transdermica che orale [38] (Fig. 3).

Maffei et al. in un lavoro condotto in cross over in donne non fumatrici, riporta un miglioramento della ratio tra fattori vasodilatatori (ossido nitrico e prostaciclina) e vasocostrittori (endotelina1) in seguito all'assunzione di TOS per via orale rispetto alla via transdermica [39].

È descritto un aumento dei livelli di endotelina nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa. Nelle

donne ipertese questo incremento dei livelli circolanti di endotelina è ancora più marcato e dopo solo un mese di assunzione di TOS sia orale che transdermica, alcuni autori riportano un significativo decremento dei suoi livelli circolanti [40]. Anche in questo caso non tutti i dati sono concordi nel descrivere un'azione positiva della TOS transdermica sulla produzione di endotelina [37].

La somministrazione di estrogeni, sia per via orale che transdermica, sembra migliorare la vasodilatazione periferica correggendo situazioni di aumentato stress ossidativo [41, 42]. La TOS orale sembra aumentare la vasodilatazione endotelio dipendente [43]. Anche la TOS transdermica per alcuni autori esercita questo effetto [41,43,44], mentre altri autori sono stati incapaci di dimostrare il potenziamento della vasodilatazione endotelio-dipendente durante TOS transdermica [45,46].

Pressione Arteriosa

Dopo la menopausa si assiste ad un graduale incremento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Alla fine degli anni novanta è stato descritto un importante effetto positivo degli estrogeni transdermici sulla pressione arteriosa di donne normotese in postmenopausa, non solo per quello che riguarda il decremento dei suoi valori, ma soprattutto perché l'effetto era maggiormente marcato la notte [47], con un ripristino di un corretto ritmo circadiano, un effetto sicuramente protettivo sul sistema cardiovascolare [48]. Dato simile era descritto da Mercurio et al. nel 1998 in donne ipertese [49].

I dati sulla TOS orale invece sono discordanti, perché da una parte esistono lavori che descrivono un miglioramento della pressione arteriosa sia con la somministrazione orale che transdermica dell'estrogeno [50], mentre altri autori non descrivono modificazioni in seguito alla terapia, incolpando la TOS orale di attivare il sistema renina angiotensina [47]. Gli estrogeni stimolando l'angiotensina I converting enzyme, favoriscono la formazione dell'angiotensina II con conseguente peggioramento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [51]. La somministrazione di TOS per via transdermica non determina tale effetto.

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

Calcoli della Colecisti

Le patologie della colecisti sono molto comuni nelle donne in post-menopausa e l'uso della TOS sembra incrementarne il rischio. Le attuali evidenze, supportate dai risultati di alcuni trial clinici randomizzati e di studi osservazionali, dimostrano un aumento del rischio di malattie della colecisti (colecistiti, colecistite, colecistectomia) nelle donne in età postmenopausale che fanno uso di TOS.

Il "Million Women Study" ha valutato la relazione tra la modalità di somministrazione, il tipo di TOS e l'incidenza di colecistopatie in un'ampia corte di donne in postmenopausa nel Regno Unito [52].

Il rischio di colecistopatie è risultato sostanzialmente inferiore nelle donne trattate con TOS transdermica, rispetto a quelle trattate con TOS orale. In questo secondo gruppo di donne, i CEE erano responsabili di un rischio lievemente aumentato rispetto all'estradiolo. Il rischio era inoltre maggiore in donne trattate con alte dosi di estrogeni.

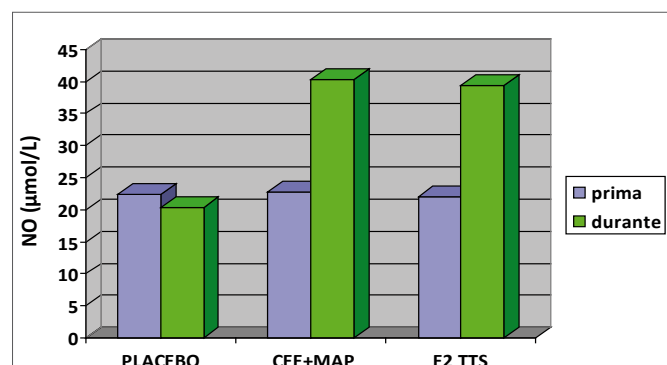


Figura 3 Effetto stimolatorio della TOS orale e transdermica sulla produzione di ossido nitrico (modificato da ref. 38).

Tumore Mammario

Gli studi, sia osservazionali che randomizzati, sono concordi nel sostenere che esista un rischio aumentato di sviluppare neoplasia mammaria dopo almeno tre anni di utilizzo di TOS, e che questo rischio sia maggiore per le donne che assumono TOS in formulazione estroprogestinica. Il rischio aumenta di pari passo con il tempo di assunzione, e diminuisce negli anni dopo la sospensione della TOS, fino a tornare uguale a quello delle donne che non trattate.

Ci si è chiesti se la diversa via di somministrazione possa influire sullo sviluppo e sulla evoluzione della malattia tumorale. Dagli studi osservazionali, quali è stato il Million Women study, non emergono differenze significative tra la via di somministrazione della TOS e l'incidenza del tumore mammario. In uno studio di coorte italiano tuttavia è stato trovato un rischio aumentato nelle donne che assumono TOS per via orale rispetto a quella che assumono TOS per via transdermica [53]. Infatti in paragone a donne che hanno assunto TOS per meno di 6 mesi quelle che hanno effettuato TOS per più di 2 anni, avevano un rischio relativo di sviluppare malattia di 2,14 (CI 1,34-3,21) se effettuavano TOS per via orale, e di 1,27 (CI 1,07-1,51) se effettuavano TOS per via transdermica [53]. Il salto del primo passaggio epatico e la conseguente mancata stimolazione di alcune proteine epatiche, quali i fattori di crescita, così come i bassi e costanti livelli di estradiolo in circolo, potevano essere i determinanti di questo effetto neutro sulla mammella [53]. Stesso dato è stato ottenuto nello studio dei medici generici inglesi in cui l'incremento di rischio relativo di tumore mammario associato all'uso di TOS orale non è presente con l'uso di TOS transdermica od orale non associata al progestinico [54].

Una grossa valutazione multicentrica che raccoglie dati da 10 nazioni, non conferma tuttavia effetti diversi sul rischio del tumore alla mammella tra TOS orale e TOS transdermica, tra tipo di estrogeno usato, tra tipo di progestinico utilizzato, mentre evidenzia un maggiore rischio per chi usi regimi combinati continui anziché regimi combinati sequenziali [55].

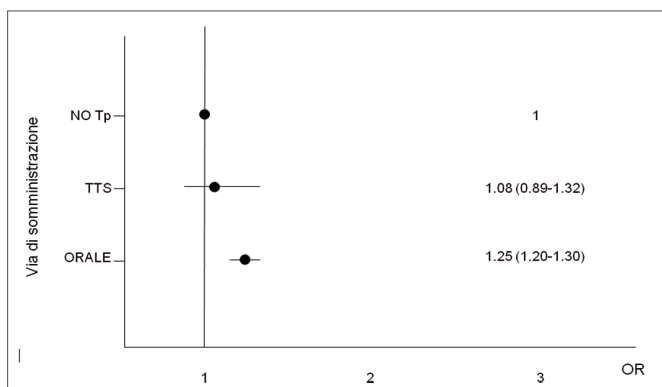


Figura 4 Rischio relativo di sviluppare tumore mammario in donne che utilizzano TOS transdermica, e TOS orale (modificata da ref. 54).

Tumore Endometriale e Ovarico

Da uno studio randomizzato condotto su oltre seicento donne per valutare l'incidenza di iperplasia o neoplasia endometriale in donne che assumano TOS orale o transdermica, emerge come la somministrazione di 25 µg di estradiolo associata a 125

µg di noretisterone acetato, così come 1 mg di estradiolo orale associato a 0,5 mg di noretisterone acetato, provveda ad un'adeguata protezione dell'endometrio da eventuali iperplasie [56].

L'uso di TOS sembra essere associato ad un incremento di circa il 30% del rischio di sviluppare carcinoma ovarico, e tale rischio sembra essere maggiore nelle donne che assumono solo estrogeni rispetto alle donne che assumono l'associazione estroprogestinica [57, 58], anche se il Million Women Study non è concorde su quest'ultimo dato [59]. Un recente studio Danese, che ha seguito pazienti in postmenopausa per circa 8 anni, ha confermato che donne che assumono TOS orale solo estrogenica, o estroprogestinica, hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasia epiteliale ovarica, che non sembra invece essere presente nelle donne che assumono solo estrogeni per via transdermica [60].

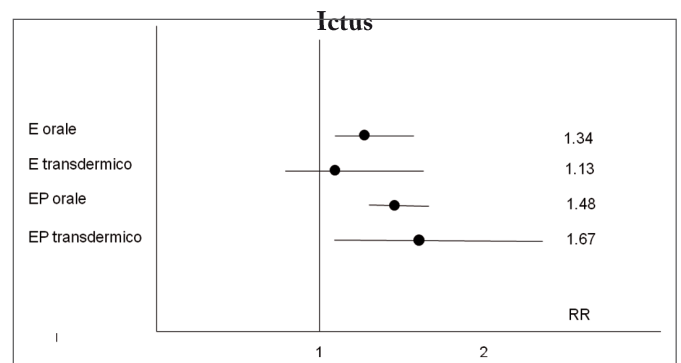


Figura 5 Effetto della terapia ormonale sul rischio di carcinoma ovarico (modificato da ref. 60).

Evidenze ottenute da studi randomizzati indicano come la TOS si associ ad un incremento del 30% del rischio di ictus, senza differenze tra terapia estrogenica ed estroprogestinica [61]. Una meta-analisi del 2002 conferma un significativo aumento del rischio di ictus ischemico e non emorragico in donne utilizzatrici di TOS [62], anche se non tutti gli studi osservazionali sono concordi. Esistono due grossi studi osservazionali che descrivono un aumentato rischio di ictus in donne che assumono TOS orale piuttosto che transdermica [63,64]. Esistono pochi studi caso-controllo che confrontano gli effetti della TOS transdermica ed orale, e tra questi Sare et al. [61] non descrive differenze tra i due gruppi. Recentemente è stato pubblicato uno studio caso-controllo, su un ampio numero di pazienti che descrive, come bassi dosaggi di TOS transdermica, con o senza l'utilizzo di progesterone, non induca aumento del rischio di sviluppare ictus, mentre alte dosi di TOS transdermica o TOS orale possano aumentare il rischio del 25-88% [65].

Tromboembolismo

Il tromboembolismo venoso è un evento abbastanza raro prima della menopausa. L'incidenza aumenta in maniera lineare con l'età fino a raggiungere 1 evento per 1000 donne in postmenopausa.

Sono numerosi gli studi osservazionali e randomizzati che descrivono un aumentato di rischio tromboembolico legato all'assunzione di TOS in postmenopausa. Dagli anni novanta,

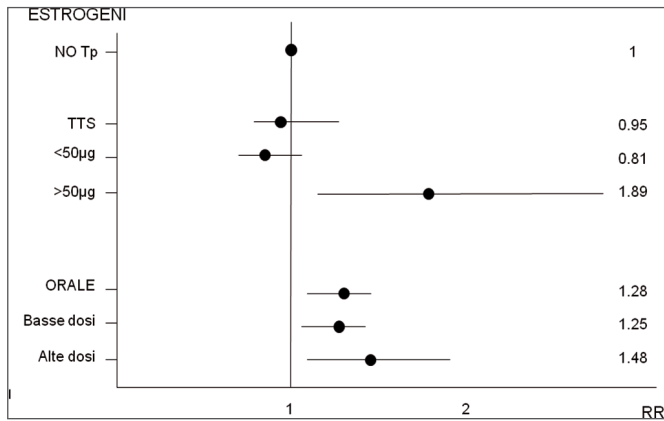


Figura 6. Rischio relativo di ictus con TOS per via transdermica od orale a basso ed alto dosaggio (modificata da ref. 65).

studi osservazionali e successivamente trias randomizzati sono abbastanza concordi nel sostenere che esista un rischio aumentato di 2-3 volte di sviluppare patologia tromboembolica in pazienti che assumono TOS. Il rischio risulta essere maggiore nel primo anno di terapia rispetto agli anni successivi [61, 62, 66]. Molti autori hanno pensato che la via transdermica fosse più sicura nei confronti del rischio di patologia tromboembolica, considerando l'effetto del primo passaggio epatico come fattore protrombotico molto importante [67].

Dalla Francia viene l'ampio studio multicentrico caso-controllo chiamato ESTHER (estrogen and thromboembolism risk study) condotto tra il 1999 ed il 2005. I primi risultati sono stati pubblicati nel 2003 [68] ed ampliati e approfonditi in pubblicazioni successive [68-71]. Da tale studio emerge come in seguito alla TOS orale si abbia un rischio di 4 volte maggiore di sviluppare tromboembolia rispetto alla via transdermica e che questo rischio risulti aumentato in associazione all'obesità [68]. Inoltre emerge anche che la TOS transdermica non risulta influenzata da eventuali fattori trombofilici come la mutazione del fattore V di Leiden o le mutazioni della protrombina. Recenti review enfatizzano la diversa azione delle due vie di somministrazione della TOS [72-74]. La differente azione è supportata da dati biochimici: la via orale incide sulle variabili emostatiche come la protrombina e la proteina C attivata, su cui la via transdermica sembra avere un effetto neutro [75].

In donne con un precedente tromboembolismo venoso, la TOS è considerata controindicata. Sempre dalla Francia giunge uno studio di coorte, denominato MEVE (Menopause, Estrogen and Venous Events) che valuta direttamente l'effetto della TOS e della sua via di somministrazione, su donne che abbiano già avuto un evento trombo embolico accertato [76]. Da tale analisi condotta su 1023 donne tra i 45 e 70 anni, emerge che la ricorrenza tromboembolica è fortemente indotta dalla TOS orale, (hazard ratio 6.4 (CI 1.5-27.3)), ma non da quella transdermica (hazard ratio 1.0 (CI 0.4-2.4)), con una significativa differenza tra le due vie di somministrazione.

Inoltre dallo studio ESTHER emergono anche dati riguardanti l'azione dei progestinici [77]. È stata evidenziata un'assenza di rischio con impiego del progesterone naturale o dei progestinici strutturalmente vicini al progesterone o derivati dal 19-nortestosterone [68]. Invece, l'impiego di progestinici derivati dal 19-norprogesterone aumenta di quattro volte il

rischio, probabilmente per la troppo potente azione biologica che potrebbe favorire una stasi venosa [68] o determinare altre azioni dirette a livello della parete venosa [75]; è anche da considerare che alcuni di questi progestinici hanno, similmente al MAP, azioni di tipo glucocorticoide, e potenzialmente aumentano la sensibilità alla trombina [75].

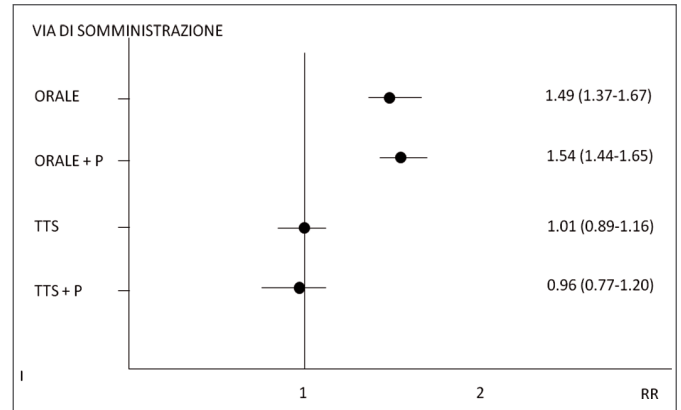


Figura 7. Rischio relativo di sviluppare tromboembolia durante utilizzazione di TOS estrogenica o estrogen-progestinica somministrata per via orale o transdermica (modificata da ref. 77).

Eventi coronarici

Come ricordato, numerosi studi osservazionali pubblicati negli anni '80 e '90 hanno evidenziato un aumento del rischio di sviluppare patologia coronarica legato all'insorgenza della menopausa e una riduzione di tale rischio nelle donne trattate con TOS. Ciò aveva portato alla raccomandazione, emessa da varie istituzioni scientifiche intorno alla metà degli anni '90, per l'impiego della TOS come prevenzione primaria del rischio cardiovascolare.

La maggior parte dei trials randomizzati controllati, volti a definire la capacità di prevenzione della TOS, sono stati condotti utilizzando CEE e CEE + MAP, e hanno, nell'insieme, fornito risultati insoddisfacenti. Sia l'incidenza sia la mortalità da infarto non sono risultate sostanzialmente modificate, anche se una tendenza alla diminuzione è evidenziabile nelle donne trattate precocemente con i soli estrogeni orali [61]. Ugualmente importante potrebbe essere la scelta del progestinico, visto che il tipo e il dosaggio del progestinico impiegato nei trials randomizzati incrementa evidentemente il rischio coagulatorio, contrariamente ad altri progestinici di sintesi e al progesterone. Tuttavia dati clinici o epidemiologici a conferma della loro sicurezza riguardo gli eventi coronarici sono attualmente mancanti.

In generale, l'effetto TOS sul rischio di sviluppare patologia cardiovascolare, è ambiguo, e non esistono evidenze di un effetto diverso dipendente dalla via di somministrazione [52].

CONCLUSIONI

La diversa via di somministrazione degli estrogeni nella TOS induce una diversa farmacocinetica ormonale, ed un diverso effetto endocrino-metabolico. La via transdermica si associa a livelli di estradiolo più bassi, più costanti ed in rapporto più favorevole con i metaboliti meno attivi, qua-

li l'estrone. Il salto del primo filtro epatico permette di ridurre le dosi degli estrogeni, quindi di ridurre l'induzione enzimatica a livello del fegato. Questo si associa ad una serie di vantaggi metabolici, quali una riduzione della sintesi dei fattori di crescita epatici, dell'attivazione dei fattori di coagulazione, degli indici di infiammazione, e del sistema renina-angiotensina che sembrano trasformarsi in una serie di vantaggi clinici. Studi clinici indicano infatti che la TOS per via transdermica, men-

tre risulta ugualmente efficace dal punto di vista clinico rispetto a quella orale, non si associa ad un aumento della patologia tromboembolica e di ictus, ed ha probabilmente un minore impatto nell'indurre un incremento di rischio neoplastico a carico dell'ovaio e forse anche della mammella. Similmente, un effetto più gentile a livello arterioso, può rappresentare un vantaggio anche sulla patologia coronarica, benché per questo dato non esistano al momento dati in grado di confermarlo.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Modena MG. Il cuore delle donne. Documento a cura del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2007;8:3-27
2. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, Peris C. Long-term hormone replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993;18:21-46
3. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:255-63.
4. Wellington K, Perry CM. Estradiol valerate/dienogest. *Drugs*. 2002;62:491-504
5. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Gambacciani M, Spinetti A, Fioretti P. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Maturitas*. 1991;13:283-96.
6. Jewelewicz R. New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril*. 1997;67:1-12.
7. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Mairon N, Corvol P, Guy-Grand B. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:536-41.
8. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric*. 1999;2:29-36.
9. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:529-34.
10. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom*. 1998;67:259-65.
11. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;24:177-84.
12. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, Lo Cascio V. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*. 1989;7:79-86.
13. Birkhäuser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994;39:11-9.
14. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B, Whitehead MI, Stevenson JC. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int*. 1994;4:341-8.
15. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104:443-51.
16. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:2-6.
17. Zegura B, Guzik-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13:643-50.
18. Hemelaar M, Kenemans P, Hack CE, Klipping C, van der Mooren MJ. Hemostatic markers in healthy postmenopausal women during intranasal and oral hormone therapy: a randomized trial. *Menopause*. 2008;15:248-55.
19. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:466-73.
20. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:683-8.
21. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol*. 2003;92:10J-17J.
22. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G, Giugliano D. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247-51.
23. Seljeflot I, Arnesen H, Hofstad AE, Os I. Reduced expression of endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in women with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2000;83:944-8.
24. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004;27:645-9.

25. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.
26. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1396-400.
27. O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1783-8.
28. Cagnacci A, Tuvieri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB, Volpe A. The effect of transdermal 17-beta-estradiol on glucose metabolism of postmenopausal women is evident during the oral but not the intravenous glucose administration. *Maturitas*. 1997;28:163-7.
29. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism*. 2000;49:742-7.
30. Karas R, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med*. 2003;10:8-12.
31. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HM, Kroeks MV, Franke HR, P, Stehouwer CD. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1221-7.
32. Modena MG, Bursi F, Fantini G, Cagnacci A, Carbonieri A, Fortuna A, Rossi R. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. *Am J Med*. 2002;113:331-4.
33. Shifren JL, Rifai N, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A comparison of the short-term effects of oral conjugated equine estrogens versus transdermal estradiol on C-reactive protein, other serum markers of inflammation, and other hepatic proteins in naturally menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1702-10.
34. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic-Wysocki I, Seeger H. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause*. 2007;14:978-84.
35. Cagnacci A, Malmusi S, Zanni AL, Alessandrini C, Caretto S, Volpe A. Comparison of the effect of oral and transdermal hormone therapy on fasting and post-methionine homocysteine levels. *Fertil Steril*. 2004;81:99-103.
36. Cicinelli E, Ignarro LJ, Schönauer LM, Matteo MG, Galantino P, Balzano G. Effects of short-term transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1998;69:58-61.
37. Cagnacci A, Tarquini R, Perfetto F, Arangino S, Zanni AL, Cagnacci P, Facchinetti F, Volpe A. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. *Maturitas*. 2003;44:117-24.
38. Kesim MD, Aydin Y, Erdemir M, Atis A. Nitric oxide in postmenopausal women taking three different HRT regimens. *Maturitas*. 2005;50:52-7.
39. Maffei S, Mercuri A, Zucchelli GC, Vassalle C. Estrogen therapy effects on different vasoactive factors in recent postmenopausal healthy women. *Int J Cardiol*. 2006;107:194-9.
40. Wilcox JG, Hatch IE, Gentzsch E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Endothelin levels decrease after oral and non-oral estrogen in postmenopausal women with increased cardiovascular risk factors. *Fertil Steril*. 1997;67:273-7.
41. Kawano H, Yasue H, Hirai N, Yoshida T, Fukushima H, Miyamoto S, Kojima S, Hokamaki J, Nakamura H, Yodoi J, gawa H. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:346-53.
42. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recently postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2006;9:452-8.
43. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol*. 1994;73:951-2.
44. Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, Yi YC, Tsai AC, Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2006;21:2715-20.
45. Cagnacci A, Modena MG, Malmusi S, Muia N, Volpe A. Effect of prolonged administration of transdermal estradiol on flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1999;84:367-70.
46. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation*. 2000;102:2687-93.
47. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:97-103.

48. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol.* 1999;276:H1355-60.
49. Mercuro G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:909-13.
50. Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:904-9.
51. Proudler AJ, Cooper A, Whitehead M, Stevenson JC. Effects of oestrogen-only and oestrogen-progestogen replacement therapy upon circulating angiotensin I-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:30-5.
52. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 337-a386.
53. Corrao G, Zambon A, Conti V, Nicotra F, La Vecchia C, Fornari C, Cesana G, Contiero P, Tagliabue G, Nappi RE, Merlino L. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol.* 2008;19:150-5.
54. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG.* 2008;115:169-75.
55. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw KT, Olsen A, Tjønneland A, Rodriguez L, Sánchez MJ, Etzezarreta PA, Ardanaz E, Tormo MJ, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Tumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011;128:144-56.
56. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, Heikkinen J, Mueck AO, Suzin J, Kawakami FT, Ferreira A, Sun D, Arguinzoniz M. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas.* 2007;57:171-81.
57. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13:453-63.
58. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer.* 2007;96:151-6.
59. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369:1703-10.
60. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
61. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2008;29:2031-41.
62. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288:872-81.
63. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause.* 2006;13:730-6.
64. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, Fornari C, La Vecchia C, Mezzanzanica M, Nappi RE, Merlino L, Cesana G. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24.
65. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2519.
66. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1227-31.
67. Straczek C, Oger E, Beau Yon de Jonage M, et al, Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
68. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003;362:428-32.
69. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259-65.
70. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115:840-5.

71. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:340-5.
72. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric.* 2010;13:429-32.
73. Cushman M. Patch instead of pill: a safer menopausal estrogen? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:136-7.
74. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:457-63.
75. Kluft C. Effects of hormone treatment on hemostasis variables. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 32-7.
76. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause.* 2010 Dec 21.
77. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:979-86.

Modificazioni della citologia cervico-vaginale nella donna in menopausa e possibili trattamenti

Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli A, Alessia Prati,
Elisa Chierchia, Alessandro D. Genazzani

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

MENOPAUSA E QUADRI CLINICI

Oggigiorno l'allungamento della vita media ha portato le donne a trascorrere una parte sempre maggiore della loro esistenza in età post-menopausale; l'età media della menopausa si colloca intorno a 51,6 anni, ed essendo attualmente attorno agli 86 anni la lunghezza della vita media della donna, ne consegue che le donne trascorrono un terzo della loro vita dopo la fine dell'età riproduttiva. [1]

È ben noto che con il termine menopausa si definisce il periodo che inizia dopo l'ultima mestruazione, evento che segna la fine del periodo fertile della donna. Si distingue una premenopausa caratterizzata da una progressiva riduzione della funzione ovarica e da modificazioni dell'asse riproduttivo che portano via via all'instaurarsi del quadro ipoestrogenico tipico della menopausa e del periodo successivo (post-menopausa). Durante questa fase si assiste ad un progressivo aumento dei livelli delle gonadotropine e parallelamente ad una diminuzione dei livelli di 17-Beta-estradiolo e la pressoché unica fonte di estrogeni in post-menopausa è costituita dall'aromatizzazione periferica degli androgeni e in particolare dalla trasformazione dell'androstenedione (sia il poco ancora prodotto dall'ovaio che quello di origine surrenalica) in estrone, estrogeno questo biologicamente tre volte meno potente rispetto al 17-Beta-estradiolo e quindi incapace di compensare la caduta dei livelli di estradiolo, per quanto concerne gli effetti sui tessuti estrogeno-dipendenti.

La sindrome clinica che si manifesta in post-menopausa riconosce quindi nella carenza di estrogeni il momento eziologico fondamentale; tra i vari fenomeni che si instaurano in questo periodo ricordiamo:

- » Sindrome vasomotoria, che si manifesta con le caratteristiche vampate di calore, che a loro volta rappresentano l'espressione clinica di alterazioni dell'omeostasi termoregolatoria indotte dalla carenza estrogenica attraverso modificazioni dell'attività di alcuni neurotrasmettitori e neuro modulatori (dopamina, noradrenalina, oppioidi)
- » Sindrome centrale: tono dell'umore depresso, ansietà, insonnia; l'ipoestrogenismo influenza negativamente il sistema oppioide endogeno, coinvolto nella genesi dei disturbi vasomotori, come pure tutti gli altri neuromodulatori e neurotrasmettitori del SNC come

acetilcolina, noradrenalina, serotonina. Si assiste alla perdita dell'effetto trofico che gli estrogeni sono in grado di determinare a livello del sistema nervoso con conseguente aumento di incidenza della malattia di Alzheimer.

- » Modificazioni della cute e mucose extragenitali: la presenza di specifici recettori per gli estrogeni è stata riportata in diversi distretti mucosi e cutanei ed in particolare nei fibroblasti quindi in post-menopausa le strutture cutanee e mucose risentono della carenza estrogenica; ne deriva che epidermide e derma si assottigliano, la vascolarizzazione si riduce, le ghiandole sebacee e sudoripare vanno incontro a fenomeni di distrofia e atrofia, la mucosa gengivale va incontro a fenomeni di retrazione, mentre la mucosa congiuntivale è soggetta a frequenti fenomeni infiammatori, fin o al quadro dell'"occhio secco", caratterizzato dalla sensazione di avere della sabbia nell'occhio.
- » Alterazione del ritmo sonno-veglia, spesso collegate alla comparsa di vampate di calore durante la notte, con conseguente perdita della qualità e della quantità del sonno
- » Modificazioni della sfera sessuale, con calo della libido, della frequenza e della soddisfazione nei rapporti sia dovuto a problemi oggettivi (secchezza vaginale, dispareunia) sia per fattori di ordine socio-culturale
- » Modificazioni metaboliche: il profilo lipidico si modifica in senso aterogeno (aumento del colesterolo totale, colesterolo-LDL, dei trigliceridi e rimangono invariati i livelli del colesterolo-HDL), il profilo glucidico muta in senso diabetogeno (con un aumento della resistenza periferica all'insulina), si assiste ad un aumento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica e ad un aumento dei fattori della coagulazione con aumento del rischio tromboembolico.

IL DISTRETTO CERVICO-VAGINALE NELLA DONNA IN MENOPAUSA

Anche l'area del tratto cervico-vaginale, come molte altre aree del corpo umano, è composta da organi e tessuti strutturati da cute e mucose e quindi anch'essi subiscono le modificazioni legate all'ipoestrogenismo meno-

pausale, sia da un punto di vista anatomo-funzionale sia da un punto di vista citologico.

Si parla di "distrofia" indicando una qualsiasi lesione organica dei tessuti conseguente ad un disturbo del trofismo, mentre per "atrofia" si intende un'insufficiente nutrizione dei tessuti. È indubbio che la carenza estrogenica post-menopausale si associ ad alterazioni del trofismo cervico-vaginale e ad un conseguente danno maturativo dell'epitelio pluristratificato [2]. La prevalenza dell'atrofia vaginale in post-menopausa varia dal 27 al 55% (anche se tale dato sembra essere ampiamente sottostimato) e l'insorgenza della sintomatologia risulta più tardiva rispetto alla comparsa dei sintomi vasomotori, in quanto livelli di estrogeni relativamente più bassi sembrano essere sufficienti a garantire il trofismo del tessuto urogenitale; la sintomatologia tipica da atrofia cervico-vaginale è rappresentata da sensazione di secchezza ed irrigidimento, irritazione e bruciore durante il coito, dispareunia, prurito, spotting ed infiammazione post-coitale da vaginiti ricorrenti. Attraverso la visita con lo speculum, quando questa sia possibile e non evochi dolore e bruciore, è possibile evidenziare una mucosa vaginale pallida, sottile, asciutta, con scomparsa delle pliche, appiattimento dei fornici e nei casi più avanzati piccole petecchie emorragiche sub epiteliali, telengectasie e ulcerazioni; risultano spesso alterati anche il reperto colposcopico e citologico che evidenziano in modo oggettivo i quadri distrofico/atrofico.

A tale proposito, da un punto di vista citologico, si sottolinea come nel periodo peri-post-menopausale, a causa delle alterazioni cellulari spesso distrofiche e quindi anche di difficile interpretazione, la diagnosi di ASCUS risulta 2-3 volte superiore rispetto all'età fertile[3]. Inoltre questo dato sembra essere associato ad una minor incidenza di positività al test per HPV-DNA: il 73% delle ASCUS oltre i 40anni sono HPV-DNA negative (in particolare nelle donne che non fanno terapia ormonale sostitutiva sistemica)[4]. Il termine ASCUS sta ad indicare la presenza di cellule squamose atipiche di incerto significato, cioè la presenza di modificazioni cellulari più severe di quelle attribuibili a processi benigni e reattivi ma che non raggiungono i requisiti per la diagnosi di SIL (lesione intra-epiteliale squamosa); è una diagnosi citologica e viene posta dopo un prelievo eseguito mediante Pap-Test. Esistono dei criteri precisi per fare diagnosi di ASCUS [5], quali:

- I. Allargamento nucleari 2-3 volte superiori a quelli di una cellula squamosa
- II. Lieve aumento del rapporto nucleo / citoplasma
- III. Variazioni nelle dimensioni e nella forma del nucleo
- IV. Lieve ipercromasia
- V. Possibile bi nucleazione
- VI. Cromatina ben distribuita con lieve granularità
- VII. Membrana nucleare liscia e regolare o solo leggermente irregolare.

L'atrofia post-menopausale può rendere inaccurata o falsamente positiva la diagnosi di ASCUS per la presenza di alterazioni reattive come l'ipercromasia, l'alterazione della distribuzione della cromatina o l'ingrandimento nucleare; inoltre bisogna tenere presente anche la difficoltà in senso

pratico, nell'eseguire il Pap-Test a causa della marcata atrofia vulvo-vaginale presente in queste donne. Di fatto, la maggior difficoltà è rappresentata dall'introduzione e/o permanenza dello speculum per fare il Pap-test.

Analizzando la situazione da un punto di vista delle alterazioni citologiche durante la menopausa ma anche nelle fasi immediatamente precedenti, ed entrando più nello specifico, bisogna considerare come in base all'involutione progressiva delle ovaie, si instaura un nuovo equilibrio ormonale che può portare alla comparsa di vari quadri citologici anche contrapposti tra loro: ricordiamo che poco prima dell'inizio della menopausa possono esservi cicli ovulatori sia anovulatori. Nei cicli anovulatori lo striscio mostra caratteristiche iperestrogeniche che comprendono la predominanza di grandi cellule con nucleo picnotico, elevato grado di maturazione cellulare, metaplasia squamosa della giunzione squamo-colonnare associata a grandi cellule basali con doppio contorno, moderata discheratosi, forma ovale e talora vacuolizzate; per contro, il quadro associato a ipoestrogenismo è costituito da picnosi e acidofilia, con predominanza di cellule basofile a grosso nucleo di tipo superficiale e intermedio. Benché anche la metaplasia squamosa della giunzione squamo-colonnare possa talora mostrare caratteristiche compatibili con la diagnosi di ASCUS, questo si verifica molto più frequentemente in presenza di cellule con nucleo di dimensioni aumentate. Alcuni autori hanno puntualizzato che le modificazioni citologiche della perimenopausa possono comprendere le manifestazioni precoci della atipia post-menopausale, quali per esempio ipercromasia nucleare, variabilità delle dimensioni nucleari, aloni perinucleari marcati e multinuclearità: la presenza di ipercromasia nucleare e di nuclei di dimensioni aumentate potrebbe portare alla diagnosi di ASCUS [6].

L'utilizzo della diagnosi di ASCUS per tutte queste manifestazioni sembra, per alcuni autori, non del tutto appropriata: secondo Koss [7], lo striscio delle pazienti in perimenopausa è sostanzialmente uguale a quello delle pazienti in età fertile tranne che per un riduzione nel numero e nelle dimensioni delle cellule squamose superficiali e la presenza di cellule intermedie con nuclei vescicolari di dimensioni regolari; l'autore ha poi sottolineato come le dimensioni generalmente ridotte delle cellule possono portare un osservatore superficiale all'errata conclusione che le dimensioni dei nuclei siano aumentate.

OPZIONI DI TRATTAMENTO

In base a quanto detto finora, risulta evidente come il quadro citologico di ASCUS nella donna in menopausa, riconducibile all'elevata incidenza di quadri atrofici e distrofici cervico-vaginali, rappresenti un problema diagnostico per il ginecologo, in quanto può determinare un eccesso di falsi positivi, un successivo ricorso ad esami più o meno invasivi, potenzialmente evitabili e un forte stress emotivo per la donna di fronte ad un quadro citologico "di incerto significato".

Secondo le Linee Guida della società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) del 2006, per le donne in età fertile con diagnosi citologica di ASCUS la raccomandazione è l'invio in prima istanza all'esame colposcopico; tuttavia, risulta ugualmente valida l'opzione per il solo ASCUS, dell'invio immediato all'esecuzione del test per

HPV, riservando l'esecuzione dell'esame colposcopico nel solo gruppo di donne risultate positive per HPV ad alto rischio. Diversamente, nelle donne in post-menopausa con ASCUS, senza controindicazioni, l'opzione è rappresentata da un ciclo di trattamento estrogenico topico per almeno 6-8 settimane, seguito da un esame citologico di controllo, dopo una settimana dall'ultima applicazione del trattamento ormonale [8]. Analogamente, tale opzione terapeutica è consigliata anche da altre Società Scientifiche internazionali, come espresso nelle Linee Guida del 2007 dell'Alberta Cervical Cancer Screening Program (ACCSP) [9] e dalle National Guideline Clearinghouse del 2006 [10].

L'ALTS (ASCUS/Low-SIL Triage Study) ha confrontato il triage con HPV-DNA test e con follow-up citologico nelle pazienti in post-menopausa con ASCUS, attribuendo all'HPV-DNA test una sensibilità simile a quella della colposcopia ma superiore a quella del follow-up citologico [11]. Infatti, come già espresso, la diagnosi di ASCUS in menopausa si associa ad una minor positività all'HPV-DNA rispetto a quanto accade in pre-menopausa: il 73% delle ASCUS oltre i quarant'anni sono infatti HPV DNA negative [4]. Lo studio ALTS ha quindi dimostrato che l'invio alla colposcopia delle donne risultate positive all'HPV DNA, dopo il riscontro di ASCUS o Low-SIL al Pap-test è più specifico nelle donne più anziane dove è minore la prevalenza dell'HPV ed è anche economicamente più conveniente. Pertanto, proprio in menopausa l'utilizzo del HPV-DNA test può permettere di selezionare maggiormente le pazienti che necessitano di una colposcopia.

Ciò nondimeno occorre considerare che proprio nella donna in post-menopausa, è l'atrofia dell'epitelio squamoso cervico-vaginale, conseguente al deficit estrogenico, che complica la diagnosi citologica delle alterazioni epiteliali, riducendo ulteriormente il già basso valore predittivo per CIN dell'ASCUS, aumentando perciò i falsi positivi citologici. Pertanto l'uso di terapie estrogeniche vaginali può risultare particolarmente utile nei casi di ASCUS per discriminare le possibili origini atrofiche, displastiche, flogistiche o reattive del quadro citologico anormale e per trattare un'atrofia marcata che rende difficoltosa l'esecuzione del Pap-test e/o della colposcopia.

Gli estrogeni topici migliorano il quadro citologico vaginale aumentando il rapporto cellule superficiali-basali; l'effetto compare dopo almeno 4 settimane dall'inizio del trattamento, che può protrarsi per 1-3 mesi, se l'atrofia è particolarmente marcata e comunque finché permangono i sintomi da atrofia vaginale, senza che vi sia la necessità di associare un progestinico, date le basse dosi di estrogeni utilizzate. Il Pap-test va eseguito dopo 7 giorni dall'ultima applicazione della terapia vaginale, per evitare che la presenza del farmaco possa alterare i quadri colpo-citologici [9].

Le possibili opzioni di terapie estrogeniche vaginali sono rappresentate dal Promestriene e dall'Estriolo.

Il Promestriene è stato oggetto di diversi studi che ne hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità, soprattutto grazie alla sua peculiarità, ossia l'assenza di effetti sistemici. Il Promestriene è infatti il diestere dell'estradiolo e tale processo di dieterificazione determina la peculiarità di tale molecola, ossia un assorbimento vaginale e un'azione puramente locale, priva di effetti sistemici. Numerosi studi hanno infatti evidenziato come la somministrazione di Promestriene non influenza sia

i livelli di estrogeni circolanti sia quelli delle gonadotropine ipofisarie e non determina alterazioni del profilo glucidico, lipidico e della funzionalità epatica [12].

Altri autori [13] hanno recentemente rilevato un miglioramento nella diagnostica cervico-vaginale dopo terapia locale con Promestriene; tale trattamento ha reso possibile una esecuzione soddisfacente dell'esame colposcopico, la diagnosi differenziale tra strisci benigni che simulano un'atrofia e quelli con vere alterazioni citologiche pre-neoplastiche e ha ridotto la necessità al ricorso a curettage endocervicale o escissione con ansa o conizzazione. Ulteriori studi [9], ancora in fase di completamento, stanno valutando la sicurezza della molecola in pazienti oncologiche; in tale tipologia di pazienti, l'atrofia vaginale insorge precocemente ed è più marcata, con un maggiore impatto sulla qualità della vita. Pertanto sono queste le pazienti che maggiormente necessitano di un trattamento estrogenico per via vaginale, per ridurre il grave quadro distrofico/atrofico che si instaura precocemente e per periodi più lunghi rispetto alle coetanee non affette da neoplasie. In questo studio il Promestriene sembra dare benefici vaginali, senza rischi di stimolazione sistemica, così come riduce i casi di ASCUS legate ad ipotrofia [9].

Oltre al Promestriene, si usa da molto tempo l'Estriolo, disponibile in crema, in ovuli o anche in compresse vaginali. Diversi studi sottolineano come tale molecola rappresenti una valida scelta nella donna in post-menopausa con disturbi del tratto uro-genitale, nel caso in cui sia controindicata una terapia ormonale sistemica o nei casi in cui questa venga rifiutata dalla paziente [14]; altre ricerche dimostrano come il concomitante uso di Estriolo per via trans-vaginale in pazienti già in terapia ormonale sostitutiva, possa abbreviare i tempi di insorgenza dei benefici della terapia estrogenica sui sintomi da atrofia genito-urinaria [15].

Un importante elemento da considerare è che l'assorbimento vaginale degli estrogeni è più elevato all'inizio del trattamento quando le mucose genitali sono più sottili e poi va riducendosi nel momento in cui si recupera il trofismo delle mucose. Questo dato è un elemento di sicurezza per i potenziali effetti sistemici degli estrogeni negli studi in pazienti neoplastiche e non, dove non si riscontrano effetti sistemici notevoli, proprio nel primo mese di studio. Tuttavia, per ridurre ulteriormente il potenziale di assorbimento, si può decidere di iniziare il trattamento a dosi dimezzate, con un successivo aumento a distanza di 2-4 settimane dall'inizio [16]. Inoltre, va considerato come un'adeguata preparazione delle mucose vaginali sottili e atrofiche con prodotti a base di acqua depurata e polycarbophyl (Replens, Mypharm Milano), eventualmente con l'aggiunta di una minima quantità di fluoro per la sua azione antisettica (Mifluor, Mipharm Milano) prima della somministrazione di estrogeni topici quali Promestriene o Estriolo, evita effetti collaterali quali bruciore, dolore e irritazione vaginale, legato alla sensibilizzazione, per contatto con gli estrogeni, delle terminazioni nocicettive esposte della mucosa vaginale, assottigliata e distrofica.

In conclusione, è importante sottolineare il rilevante ruolo svolto dall'atrofia-distrofia nella donna in post-menopausa, dal momento che i disturbi uro-genitali ad essa correlata condizionano fortemente la qualità della vita sessuale e non solo. Inoltre l'atrofia cervico-vaginale induce alterazioni citologi-

che di complesso management per il ginecologo, soprattutto in un periodo della vita femminile dove si ha un incremento di incidenza di patologia maligna cervicale. La possibilità di trattare la donna con terapia estrogenica locale, a basse dosi per brevi periodi, ma preferibilmente per lunghi intervalli di tempo (mesi se non anni), permette di ridurre o eliminare tut-

ti i disturbi legati all'ipoestrogenismo dell'area vulvo-vaginale, ma più che altro permette di discriminare buona parte della patologia benigna cervico-vaginale di origine disfunzionale ed endocrina, tipica della peri- e post-menopausa, con buoni margini di sicurezza, riservando le indagini invasive e mirate solo nei casi non responsivi al trattamento ormonale topico.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Gambacciani M, Vacca F, Ciaponi M, La menopausa e il suo trattamento, Endocrinologia Ginecologica, di A.D. Genazzani, Editteam Editore, Cento (Ferrara) 2004(15) 295-335.
2. Inglese S, Guaschino S. Distrofie peri e postmenopausali. Bollettino di Ginecologia Endocrinologica 2010, 4:25-32
3. Flynn K. Diagnosis of ASCUS in women over 50 age is less likely to be associated with dysplasia. Diag Cytopathol 2001 (24):132
4. Johnston E. I., Mogani S. Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and post-menopausal women Cancer Cytopathology 2007; 111 (3): 160-165
5. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria and planatory notes for terminology and specimen adequacy. Spiringer Verlag, New York, 1994 pp 30-43
6. Jovanovic AS, McLachlin CM, Shen L et al Post menopausal squamous atypia: a spectrum including "pseudokoilocytosis". Mod Pathol 1995 8:408-412
7. Koss LG Diagnostic cytology and its histopathologic basis, 4TH edn. Lippincott, Philadelphia, 1992 pp 276-281
8. Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-vaginale. Linee Guida. Gestione della paziente con pap test anormale. Edizione 2006. In: La Colposcopia Artioli Ed. Modena Dic 2006; XXI (1), cap VI: 11-12
9. Del Pup L. La terapia estrogenica vaginale nelle pazienti oncologiche: suggerimenti pratici per migliorare l'accuratezza delle indagini e la qualità di vita delle pazienti. ncologia Chirurgica Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori Aviano, PN. Bollettino di Ginecologia Endocrinologia 2010, 4: 68-73.
10. 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
11. Kulasingam S.L., Kim J.J, Lawrence W.F. et al. Effectiveness Analysis Based on the Atypical Squamooous Cell of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Journal of the National Cncer Institute 2006 98(2): 92-100
12. Fridmann S. Colpotrophine, un estradiol tres particulier. Le courrier du specialiste. La lettre du gynecologue. Hors-serie- Janvier 1994
13. Piccoli R., Mandato V.D., Lavatola G., et aa Atypical aquamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for managements. European Journal of Ostetrics & Gynecology and Reproductive Biology 140(2008) 269-274
14. Dessole S., Rubattu G., Ambrosini G. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. Menopause 2004 Jan-Feb; 11(1):49-56
15. Palacios S., Castelo-Blanco C., Cancelo M.J. 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 Feb 14; 50(2): 98-104
16. Pschera B., Hjerpe A., Carlstrom 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.

Menopausa precoce: terapia e follow up

Stefano Luisi, Valentina Ciani, Felice Petraglia

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA, OSTETRICIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE,
SEZIONE OSTETRICA E GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI SIENA

INTRODUZIONE

L'età media di inizio della menopausa in Italia è intorno ai 50 ± 5 anni. Si parla di menopausa precoce quando la cessazione dell'attività ovarica avviene prima dei 40 anni in modo spontaneo o per causa iatrogena per intervento chirurgico di ovariectomia bilaterale o per soppressione ovarica farmacologica o radioterapica. Il termine POF (premature ovarian failure) descrive un quadro di insufficienza ovarica con amenorrea, gonadotropine sieriche elevate ed ipoestrogenismo in donne con età inferiore ai 40 anni. Questa situazione è spesso transitoria, quando permanente, la POF equivale a menopausa precoce [1].

Nei due terzi dei casi la POF è considerata idiopatica ed i soggetti presentano un cariotipo normale, in un terzo dei casi invece è secondaria ad anomalie genetiche, patologie autoimmuni, terapie farmacologiche, terapie radianti, o intervento chirurgico. In un notevole numero di casi è presente familiarità per POF (circa il 10 %), ma la prevalenza di questo fattore e la sua espressione relativa è sconosciuta. Sono anche descritte cause infiammatorie, infettive e sistemico-metaboliche (Tabella I) [2, 3].

Nei casi di insufficienza ovarica primitiva l'ovaio non è in grado di rispondere ad una normale stimolazione ipofisaria, mentre nelle forme di insufficienza ovarica secondaria non si ha un'adeguata stimolazione ovarica da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi. Nel 5-25 % dei casi di donne con POF idiopatica (o presumibilmente autoimmune), si può verificare una remissione spontanea e tra le donne con POF e cariotipo normale, circa il 50% può avere un'attività ovarica spontanea intermittente. In conclusione, nelle donne con POF si può verificare l'ovulazione nel 5-10% dei casi [4].

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Nelle donne in menopausa prematura, se non sussistono controindicazioni all'impiego di ormoni (Tabella II), è proponibile l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS). La terapia a dosi standard è raccomandata per la copertura della sintomatologia ed i dati attualmente disponibili sono a favore di uno specifico beneficio della TOS. Benchè i dati in letteratura, riguardo alla lunghezza ottimale della terapia ormonale nelle donne con menopausa prematura, siano carenti, vi è attualmente consenso diffuso circa la possibilità di

proseguire la TOS fino all'età fisiologica media della menopausa. Le donne con menopausa prematura, avendo per più lungo tempo bassi livelli di estrogeni, hanno un aumentato rischio di osteoporosi e malattie cardiovascolari, che è maggiore quanto più precoce è l'età di insorgenza. In questo caso i benefici della terapia ormonale potrebbero superare i rischi anche per terapie di lunga durata che possono essere considerate praticabili nelle donne ad alto rischio di fratture osteoporotiche, in particolare se le altre terapie sono inappropriate o scarsamente efficaci [5, 6].

Estrogeni

I preparati estrogenici non agiscono tutti allo stesso modo, non sono interscambiabili tra di loro, e sono dotati di potenza farmacologica diversa. Gli estrogeni utilizzati nella terapia ormonale sostitutiva sono il 17β -estradiolo, gli estrogeni equini

Cause di menopausa precoce	
Cause genetiche	Anomalie cromosoma X
Cause immunitarie	Patologie autoimmuni sistemiche (Addison, sdr polighiandolari) o di organo
Cause iatrogene	Radioterapia, chemioterapia, ovariectomia bilaterale
Cause infettive	Virali (parotite), batteriche (tbc)
Cause sistemiche	Galattosemia, mucopolisaccaridosi
Stile di vita	Fumo, alcool

Tabella 1. Cause di menopausa precoce

Controindicazioni assolute alla TOS
Perdite ematiche genitali di natura non diagnosticata
Adenocarcinoma endometriale in atto
Carcinoma in atto (o pregresso di stadio $>T1M0N0$)
Flebiti o tromboflebiti acute o recenti
Epatite o epatopatie acute, croniche o persistenti
Esame pelvico con sospetto di patologia annessiale

Tabella 2. Controindicazioni assolute alla TOS

coniugati, l'estradiolo valerato, e l'estriolo. Le vie di somministrazione degli estrogeni sono oggi molteplici ma, classicamente il confronto è tra via orale e transdermica. La via orale si caratterizza essenzialmente per "effetto del primo passaggio epatico" che spiega il considerevole impatto positivo sul profilo lipoproteico plasmatico, con aumento dei valori di HDL e miglioramento del rapporto HDL/LDL, di contro il "first pass effect" si associa ad un aumento dei valori di trigliceridi circolanti. Il metabolismo epatico determina un'ampia fluttuazione dei livelli plasmatici degli ormoni sessuali, con un picco ed un nadir.

I preparati estrogenici maggiormente utilizzati per via orale sono: 17 β -estradiolo, e gli estrogeni equini coniugati (Tabella III). Ai fini della compliance, nelle donne sane in cui tutte le vie di somministrazione sono equivalenti, è raccomandabile considerare la preferenza della paziente.

La via transdermica, priva di "first pass effect" epatico, esercita un minore impatto sul profilo lipoproteico plasmatico e non provoca modificazioni evidenti sulla trigliceridemia, inoltre il rapporto estrone/estradiolo risulta più vicino a quello fisiologico. La via transdermica ci permette di mantenere un profilo ormonale costante e consente una somministrazione ormonale ad intervalli più lunghi con scarsi effetti collaterali. Il preparato estrogenico maggiormente utilizzato per via transdermica è il 17 β -estradiolo (in cerotti a matrice o sottoforma di gel percutaneo). In presenza di ipertensione, diabete, varici, anamnesi di trombosi o embolia, epatopatia, colelitiasi, ipertrigliceridemia, andrebbe privilegiata la via transdermica; la via orale dovrebbe essere considerata di prima scelta in caso di aterosclerosi o di elevato rischio aterosclerotico su base ipercolesterolemica.

La via vaginale viene di solito utilizzata in avanzata postmenopausa allo scopo di sfruttare l'effetto trofico degli estrogeni a livello del tratto urogenitale inferiore o in perimenopausa in assenza di sintomatologia vasomotoria. L'assorbimento locale è rapido, mentre quello sistemico è quasi nullo e non si rende necessaria l'associazione con un progestinico. I preparati estrogenici utilizzati per via vaginale sono estradiolo (compresse vaginali), estriolo (crema vaginale, ovuli) e promestriene (crema vaginale) [7, 8].

Progestinici

I progestinici vengono ciclicamente somministrati negli schemi di terapia sostitutiva ormonale per la loro spiccata azione di protezione nei confronti della proliferazione endometriale estrogeno-indotta (Tabella IV). Il progesterone naturale, viene utilizzato quasi esclusivamente per via vaginale dal momento che la somministrazione per via transdermica è resa complicata dalla rapida azione metabolica della 5 α -reduktasi cutanea. Il progesterone somministrato per via vaginale a basse dosi evita gli effetti sistemici e determina più alte concentrazioni di progesterone nell'utero, anche se i maggiori effetti sull'utero si hanno quando il progestinico viene liberato direttamente in cavità uterina (è il caso dei dispositivi intrauterini).

L'assunzione per via orale di progesterone comporta una rapida metabolizzazione epatica e per questo deve essere somministrato in dosi frazionate. I progestinici per via orale possono dare problemi di continuazione e di compliance poiché provocano effetti collaterali, come sanguinamenti e turbe dell'umore. Attualmente si preferisce i derivati del 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato) e del 17 α -idrossiprogesterone (me-

drossiprogesterone acetato) per il loro minore impatto metabolico [9, 10].

Androgeni

Alcune donne in menopausa possono presentare un deficit relativo di androgeni con conseguente disturbi della libido ed astenia. Studi recenti hanno dimostrato che con dosi quasi fisiologiche di testosterone somministrato per via transdermica, è possibile ottenere un miglioramento del benessere generale e della funzione sessuale. Attualmente l'uso di androgeni in donne in menopausa deve essere preso in considerazione in pazienti che lamentano sintomi da deficit e che rispondono poco alle terapie ormonali tradizionali [11].

Modalità di associazione

Dopo aver inquadrato una singola paziente da un punto di vista endocrino-metabolico ed aver scelto il tipo di estrogeno e progestinico più adatti e la loro via di somministrazione, si procede a identificare la modalità di associazione che meglio si adatta al singolo caso potendo scegliere tra regimi sequenziali e combinati. Il periodo migliore per iniziare una terapia sostitutiva è la perimenopausa o la postmenopausa entro un anno dall'ultima mestruazione, allo scopo di controllare meglio la sintomatologia che si associa all'improvviso deficit ormonale. Quando la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata in premenopausa è generalmente più difficile ottenere gli effetti terapeutici stabili ed adeguati a causa della presenza di una secrezione ormonale endogena residua che non viene soppressa dalla TOS alle dosi convenzionali. Viene sconsigliata la terapia ormonale sostitutiva nella tarda menopausa, anche in pazienti che presentano un'osteoporosi in atto o severi segni della carenza estrogenica.

Dosi estrogeniche terapeutiche	Standard	Basse
Estrogeni coniugati equini (ECE)	0,625 mg	0,3mg
17 β estradiolo valerato, micronizzazione orale	2 mg	1 mg
17 β estradiolo transdermico (cerotto)	0,05 mg	0,025 mg
17 β estradiolo transdermico (gel)	1,5 mg	0,75 mg
17 β estradiolo spray nasale	0,03 mg	0,015 mg

Tabella 3. Dosi estrogeniche terapeutiche in commercio in Italia

Dosi di progestinico protettivo per l'endometrio			
Tipo	Dose in sequenziale	Dose in combinata	Dose del solo progestinico in commercio
Medrossiprogesterone acetato	10 mg	2,5 mg	5-10-20 mg
Noretisterone acetato	1 mg	1 mg	10 mg
Nomegestrolo acetato	5-2,5 mg	2,5 mg	5 mg
Medrogestone	5 mg	5 mg	5 mg
Diidrogesterone	10-20 mg	5 mg	10 mg
Progesterone via vaginale	200 mg	100 mg	100-200 mg
Progesterone via orale	200-300 mg	100 mg	100-200 mg

Tabella 4. Dosi di solo progestinico protettive per l'endometrio disponibili in Italia da associare a dosi standard di estrogeni

Regimi sequenziali

Si tratta degli schemi terapeutici utilizzati da più tempo e sui quali esistono maggiori dati. Possono essere distinti in ciclici, (si utilizzano gli estrogeni per 21-25 giorni al mese con aggiunta del progestinico negli ultimi 10-12 giorni) e continui (si somministrano estrogeni continuativamente senza interruzione ed il progestinico viene utilizzato per 10-14 giorni al mese). I regimi sequenziali determinano la comparsa nell'80-90% dei soggetti, di perdite similmenstruali negli ultimi giorni di supplementazione progestinica o nel periodo immediatamente successivo e sono pertanto da preferire in caso di menopausa precoce e nel periodo perimenopausale.

In corso di TOS sequenziale, il 5-20% dei soggetti presenta perdite uterine inattese per timing, intensità o durata. Quando persistenti o non spiegabili con errori di assunzione la presenza di perdite ematiche inattese suggeriscono in prima istanza l'incremento della dose di progestinico, ed in caso di inefficacia un approfondimento diagnostico (ecografia transvaginale, eventuale isteroscopia e biopsia endometriale).

Regimi combinati

Questi regimi basati sulla somministrazione orale combinata dell'estrogeno e di piccole dosi di progestinico, sono stati introdotti nella pratica clinica al fine di evitare la ciclica perdita similmenstruale tipica dei regimi sequenziali. Anche i regimi combinati possono essere distinti in continui, in cui l'associazione estroprogestinica viene somministrata ininterrottamente, e ciclici, in cui l'associazione viene somministrata dal 1° al 25° giorno di ogni mese. Entrambi questi regimi sono in grado di indurre nel 90% delle pazienti un quadro di amenorrea da atrofia endometriale.

Nei primi 6 mesi di terapia il 20-50% dei soggetti presenta spotting. In corso di TOS combinata continua deve essere considerata inattesa ogni perdita ematica dopo i 6 mesi di terapia [12, 13].

Pazienti isterectomizzate

Dato l'effetto del progestinico sul rischio di carcinoma della mammella, è probabile che il trattamento con soli estrogeni rappresenti la scelta più utile per le pazienti isterectomizzate. La terapia sostitutiva con estroprogestinici dovrebbe essere consigliata in caso di pazienti isterectomizzate per adenocarcinoma dell'endometrio, per carcinoma endometrioide dell'ovaio, alle pazienti con storia di endometriosi, alle pazienti con elevato rischio osteoporotico (dato l'effetto sinergico del progestinico e degli estrogeni sulla massa ossea), infine in donne con elevati livelli di trigliceridi.

EFFETTI COLLATERALI DELLA TOS

La terapia ormonale sostitutiva può dar luogo, anche se in un numero non elevato di casi, ad una serie di disturbi collaterali tra cui i principali risultano: diminuita tolleranza al glucosio, ittero colestatico, ritenzione idrica, sanguinamenti, tensione mammaria, nausea, cefalea, instabilità dell'umore, nervosismo, insonnia, sonnolenza, modificazioni della libido e modificazioni dell'appetito. Nelle pazienti che utilizzano la via transdermica può talora verificarsi irritazione cutanea con arrossamento, edema e prurito nella sede di applicazione del cerotto. È indubbio che la maggior parte degli

effetti collaterali sia da attribuire alla componente progestinica e la loro intensità è proporzionale alla dose utilizzata, talora dipendente dal tipo di progestinico o dalla durata della somministrazione. Talvolta si potrà rendere necessaria la riduzione della dose di progestinico che deve comunque sempre garantire la protezione endometriale [14-16].

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA: TEMPI E MODI DEL MONITORAGGIO

Alla prima visita risulta fondamentale un attento colloquio con la paziente per la valutazione della sintomatologia e la raccolta di un'accurata anamnesi al fine di ottenere le seguenti informazioni:

Anamnesi familiare

Parenti di I grado con malattia cardiovascolare, familiarità per eventi tromboembolici, ictus ischemici, diabete, ipertensione, dislipidemie, menopausa precoce, patologie tumorali.

Anamnesi personale

Storia di malattie o pregressi interventi chirurgici. Presenza di diabete, ipertensione, dislipidemie. Storia di pregressa sindrome dell'ovaio policistico o iperandrogenismi genetici. Uso corrente o pregresso di farmaci, contraccettivi orali, TOS.

Anamnesi fisiologica

Informazioni su dieta, consumo di alcool, caffè, fumo e droghe, stato di stress, ed esercizio fisico.

Esame obiettivo

Misurazione della pressione arteriosa, peso corporeo, altezza, calcolo del BMI. Prima della prescrizione della TOS è necessario eseguire la visita ginecologica con Pap test, la visita senologica con mammografia e prescrivere esami ematochimici completi di funzionalità epatica, profilo lipoproteico e della valutazione di base dell'attività emocoagulativa. Risulta importante anche eseguire un'ecografia transvaginale per la valutazione dello spessore della rima endometriale. Se la paziente riferisce palpitazioni è consigliabile valutare l'assetto ormonale tiroideo, effettuare un elettrocardiogramma basale ed escludere la fibrillazione atriale. Per il monitoraggio delle pazienti in terapia ormonale sostitutiva si consiglia un primo appuntamento a distanza di 6 mesi dalla prima visita e successivamente controlli a decorrenza annuale. Fondamentale è la valutazione dell'efficacia del trattamento, l'intensità di eventuali effetti collaterali e la quantità, qualità e timing dell'emorragia da sospensione. Un'emorragia più abbondante e dolorosa di una normale mestruazione deve consigliare una correzione dei dosaggi e dei tempi della terapia. Viene definita anomala un'emorragia che, in corso di TOS sequenziale si presenti prima di tre giorni o dopo i sette giorni dalla fine della supplementazione progestinica oppure che duri più di otto giorni. Analogamente risulta anomala una perdita ematica che si presenti in corso di TOS combinata oltre il sesto mese di terapia. La ripetizione degli esami di laboratorio è a discrezione del medico, mentre la mammografia va ripetuta ogni anno. Il controllo ecografico transvaginale annuale è diventato parte integrante della valutazione ginecologica: i valori di cut-off della rima endometriale sono di 4-7 mm per TOS di tipo sequenziale e di 3-5 mm per la TOS di tipo combinato [16-20].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology* 2009; 68: 449-509.
2. Goswami D, Conway G.S. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005; 11:391-410. Review.
3. Nelson L.M. Primary ovarian insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 606-614.
4. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agenes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 2008; 20: 416-420.
5. Christin-Maitre S. The role of hormone replacement therapy in the management of premature ovarian failure. *Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 60-61.
6. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina E, Erdogan Ertüngen J, Gompel A, Graziottin A, Hudita D, Pines A, Rozenberg S, Samsioe G, Stevenson JC; European Menopause and Andropause Society Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2005; 51:8-14.
7. Stevenson J.C. Type and route of estrogen administration. *Climacteric*. 2009;12: 86-90. Review.
8. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause.. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 839-855. Review.
9. pasqualini J.R. Progestins in the menopause in healthy women and breast cancer patients. *Maturitas*. 2009; 62: 343-348. Review.
10. Lello S. Norgestrel acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010; 70: 541-559
11. Nappi R.E, Albani F, Santamaria V, Tonani S, Martini E, Terreno E, Brambilla E, Polatti F. Menopause and sexual desire: the role of testosterone. *Menopause Int*. 2010; 16: 162-168.
12. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas*. 2001; 40 :195-201. Review.
13. Mattsson LA, Skouby S, Rees M, Heikkinen J, Kudela M, Stadnicki-Kolendo A, Mattila L, Salminen K, Vuorela A, Mustonen M; Indivina 321 Study Group. Efficacy and tolerability of continuous combined hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007; 13: 124-131.
14. Archer D.F, Pickar J.H. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 899-905.
15. Daayana S, Holland C.M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int*. 2009; 15: 134-138. Review.
16. Bingol B, Gunenc Z, Yilmaz M, Biri A, Tiras B, Güner H. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid profiles and on cardiovascular risk parameters in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281: 857-864.
17. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009; 23: 129-140.
18. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1249-1253.
19. Signorelli SS, Sciacchitano S, Anzaldi M, Fiore V, Catanzaro S, Simili M, Neri S. Effects of long-term hormone replacement therapy: results from a cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2010 Apr 22. [Epub ahead of print].
20. Linee Guida AOGOI. Raccomandazioni clinico- pratiche in peri-postmenopausa e terza età 2007.

Aspetti psicosessuali nelle alterazioni del ciclo mestruale: un focus sull'amenorrea ipotalamica funzionale

Rossella E. Nappi^{ab}, Silvia Tonani^{ab}, Valentina Santamaria^{a,b}, Erica Terreno^{a,b}, Ellis Martini^{a,b}, Francesca Albani^c, Emanuela Brambilla^{a,b}, Franco Polatti^a.

^ACENTRO DI RICERCA PER LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MORFOLOGICHE, EIDOLOGICHE E CLINICHE, ^BAMBULATORIO DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA E DELLA MENOPAUSA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA, IRCCS FONDAZIONE S. MATTEO, ^CDIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA ED ENDOCRINOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MAUGERI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

INTRODUZIONE

Il ciclo mestruale scandisce il ritmo della biologia femminile dal menarca alla menopausa e la regolare presenza del flusso mestruale è una spia molto fedele del benessere psico-fisico della donna, sebbene alla mestruazione si accompagnino spesso sintomi, talora invalidanti. Il binomio fertilità-sessualità coincide, infatti, con la ciclicità mestruale nel vissuto femminile da ogni punto di vista, biologico, psicosociale e relazionale. L'identità sessuale si è però arricchita di nuove valenze che hanno emancipato la donna dall'idea della mestruazione come simbolo di femminilità e di potenziale maternità e il ciclo mestruale governa con le sue scadenze l'espressione di molti aspetti dell'essere donna sul piano dell'estetica, dell'efficienza e anche dell'eroticità, soprattutto in presenza di stati di patologia [1]. Su una base istintuale di partenza, regolata dalle fluttuazioni ormonali periodiche che orientano a fini riproduttivi l'attività sessuale nel periodo periovulatorio, la donna di oggi esprime un comportamento sessuale che va ben oltre il significato biologico, con una dominanza di aspetti emotivi e cognitivi in senso ludico e relazionale che lo sganciano dalle fasi del ciclo mestruale [2,3].

L'intrecciarsi di molteplici fattori ha reso difficile lo studio della risposta sessuale femminile dal punto di vista organico e soltanto in questi ultimi anni si stanno individuando le basi biologiche rilevanti per l'insorgenza di sintomi sessuali correlati agli eventi critici riproduttivi [4]. Nella pratica clinica è opportuno indagare la relazione esistente tra ciclicità mestruale e sessualità, soprattutto in presenza di alterazioni del ciclo mestruale (ritmo, intensità e durata), al fine di individuare strategie terapeutiche adeguate a preservare la qualità di vita della donna e della coppia.

SESSUALITÀ FEMMINILE E SUBSTRATO NEUROENDOCRINO

Il ruolo del ciclo mestruale nel modulare le peculiarità dei comportamenti femminili, incluso quello sessuale, è determinato dalle periodiche variazioni dei livelli circolanti degli ormoni sessuali. Tali ormoni esercitano effetti organizzativi ed attivazionali rilevanti per la funzione sessuale e la loro azione è mediata da meccanismi di tipo genomico e non genomico in modo diretto o indiretto. Gli androgeni sono essenziali per lo sviluppo delle funzioni riproduttive e per la crescita ed

il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, direttamente o attraverso la loro conversione in estrogeni. Gli estrogeni, a loro volta, esercitano un ruolo critico nel mantenimento delle funzioni di numerosi organi e apparati rilevanti per la salute generale, incluso il sistema nervoso e i genitali. Gli ormoni sessuali modulano i centri corticali di coordinamento e di controllo che interpretano quali sensazioni devono essere percepite come sessuali e forniscono comandi appropriati ad altre parti del sistema nervoso. Inoltre, gli ormoni sessuali influenzano la sensibilità sia degli organi genitali che delle strutture ipotalamo-limbiche dove contribuiscono a ingenerare percezioni consapevoli e reazioni di piacere influenzando il rilascio di specifici neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, noradrenalina, ecc.) e neuromodulatori (ossitocina, ecc) [5]. Pertanto, estrogeni ed androgeni sono estremamente attivi sui circuiti del desiderio, dell'eccitazione e dell'orgasmo attraverso azioni di tipo neuroendocrino e trofico [6]. L'estradiolo (E2), permette la recettività sessuale, soprattutto grazie all'azione sul recettore α (ER- α), e aumenta l'espressione del recettore del progesterone (PR) che partecipa alla risposta sessuale mediando anch'esso la recettività, soprattutto nel periodo periovulatorio [7]. Anche alcuni neurosteroidi, molecole psicoattive derivanti dal progesterone, come l'allopregnanolone, sono coinvolti a livello ipotalamico nella recettività, mediante meccanismi di tipo non genomico, interferendo con la funzione GABAergica, e livelli elevati di allopregnanolone, soprattutto in fase luteale, correlano con una adeguata risposta sessuale durante il ciclo mestruale [8]. A livello del sistema nervoso centrale, il testosterone (T), il principale androgeno, è il precursore, grazie all'azione dell'aromatasi, della biosintesi dell'E2 e si lega esso stesso al recettore androgenico (AR), previa conversione in diidro-testosterone (DHT), esercitando azioni peculiari di iniziazione dell'attività sessuale, particolarmente rilevanti nel periodo preovulatorio quando si riscontrano livelli più elevati di testosterone. È interessante notare che il T è prodotto in minor quantità nel periodo preovulatorio di donne fertili di età avanzata e che con l'avanzare delle decadi di vita si riducono progressivamente anche i precursori androgenici surrenalici (DHEA e DHEAS). Un'ulteriore azione non genomica sulla recettività sessuale da parte dei metaboliti del T è stata descritta a livello ipotalamico [9].

A livello periferico, sono gli estrogeni, e non gli androgeni, a

modulare principalmente il flusso ematico genitale, il meccanismo della lubrificazione e a mantenere l'integrità strutturale del tessuto vaginale. Tali effetti sono massimi nel periodo periovulatorio. Gli androgeni modulano, invece, la fisiologia vaginale e clitoridea influenzando il tono muscolare del tessuto erettile e delle pareti vaginali. Gli androgeni facilitano il rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce vaginali, specialmente a livello del tratto prossimale dando origine a risposte distinte rispetto agli estrogeni. Il ruolo del progesterone nell'eccitamento vaginale periferico è poco noto e sembra di tipo antagonistico rispetto all'azione degli estrogeni in fase luteale [10]. L'importanza di adeguati livelli di E2 per preservare la recettività vaginale e per prevenire il dolore sessuale è stata dimostrata da tempo. Il deficit di estrogeni è responsabile dell'invecchiamento urogenitale e dell'atrofia vaginale. Il pH vaginale vira da acido ad alcalino, contribuendo non soltanto a modificare la flora vaginale, ma anche a favorire le infezioni. Ad un livello di E2 inferiore a 50 pg/ml, le donne riferiscono secchezza vaginale, aumento di frequenza e di intensità della dispareunia, dolore alla penetrazione e alla spinta profonda, e bruciore. Donne con livelli più elevati di E2 non hanno disturbi relativi al desiderio, alla risposta o alla soddisfazione sessuale, mentre livelli di E2 inferiori a 35 pg/ml si associano a riduzione della frequenza dei rapporti e ad una scarsa funzione sessuale [11]. Tali dati hanno notevoli implicazioni non soltanto per l'età menopausale, ma per tutte le alterazioni del ritmo mestruale che si accompagnano ad ipoestrogenismo, quali episodi di amenorrea, spontanei o indotti a fini terapeutici ed anche di oligomenorrea, soprattutto nel periodo adolescenziale e premenopausale.

Altri mediatori sessuali chiave per la risposta sessuale femminile in relazione alla ciclicità mestruale sono rappresentati dalla prolattina (PRL) e dall'ossitocina. La PRL aumenta significativamente in conseguenza dell'orgasmo e probabilmente è coinvolta nel tempo refrattario femminile. Un'azione inibitoria della PRL sul desiderio e sull'eccitazione sessuale è stata evidenziata negli stati iperprolattinemici funzionali e/o organici e in corso di manipolazioni farmacologiche con molecole psicoattive che modificano l'equilibrio dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina, importanti modulatori del rilascio di PRL a livello ipofisario [12]. Il calo della libido e dell'eccitazione sessuale è probabilmente mediato dall'interferenza della PRL con la biosintesi androgenica e dal conseguente rilascio anormale di ossitocina. L'amenorrea e/o le alterazioni mestruali, condizioni estremamente comuni nelle donne iperprolattinemiche, possono contribuire ad una alterata recettività vaginale in conseguenza dello stato ipoestrogenico, così come si verifica fisiologicamente nel puerperio.

L'ossitocina (OT) è strettamente connessa al comportamento sessuale e agisce in sinergia con gli ormoni sessuali per facilitare il piacere stimolando le contrazioni orgasmiche [13]. L'intensità delle contrazioni muscolari nel corso dell'orgasmo è strettamente correlata con i livelli plasmatici di OT, così come il rialzo della pressione arteriosa sistolica. Inoltre, le fluttuazioni plasmatiche dell'OT nell'arco del ciclo mestruale correlano significativamente con la lubrificazione vaginale nella donna fertile con funzione sessuale "normale", supportando il ruolo di questo neuro-ormone nell'attivazione periferica della risposta sessuale [14]. Le azioni dell'OT spaziano dalla modulazione di riflessi neuroendocrini, che coinvolgono principalmente il

neurotrasmettitore dopamina a livello dei circuiti ipotalamo- limbici, fino alla formazione di legami e relazioni che sono indispensabili per l'attaccamento, un concetto alla base della funzione riproduttiva e della capacità di amare il partner e/o i propri piccoli. Da ultimo, è opportuno ricordare che la funzionalità tiroidea, le cui alterazioni si accompagnano spesso ad alterazioni del ritmo e dell'intensità del flusso mestruale, esercita una modulazione significativa della risposta sessuale, soprattutto dei circuiti libidici [6].

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 [15], 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 [6]. Inoltre, non si può escludere che la maggior propensione ovulatoria all'attività sessuale possa essere in relazione con il picco estrogenico. 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.

ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE E SESSUALITÀ: UN FOCUS SULL'AMENORREA IPOTALAMICA FUNZIONALE

Virtualmente ogni periodo della vita fertile femminile può essere rilevante per la comparsa di un sintomo sessuale correlato al ciclo mestruale. In linea generale, i disturbi del ritmo mestruale (amenorrea, oligo-/polimenorrea) possono accompagnarsi a sintomi sessuali di varia natura, a seconda del tipo di alterazione neuroendocrina di base, e l'età adolescenziale sembra essere quella maggiormente a rischio. I correlati sessuali sono stati studiati molto più sul versante psico-relazionale che su quello biologico a causa della forte comorbidità con i disturbi del comportamento alimentare, le alterazioni del tono dell'umore, le aberrazioni della percezione dell'immagine corporea, ecc, a loro volta potenzialmente sotto l'influenza di eventi negativi per la sessualità quali traumi, abusi, ecc. Difficoltà maturative sul versante psico-sessuale sono di frequente riscontro nell'amenorrea ipotalamica, mentre in donne iperandrogeniche e/o con sindrome dell'ovaio policistico l'espressione sessuale può essere modulata dalle problematiche estetiche (acne, peluria superflua, soprappeso, ecc) che interferiscono con il senso di femminilità e l'autostima [16]. Nella donna più adulta, laddove le alterazioni mestruali possono essere l'epifenomeno di un distress (spotting premenstruale, ecc) o di iniziali alterazioni della funzione gonadica che si accompagnano a cicli ravvicinati ed abbondanti fino a veri e propri stati di patologia (fibromi, cisti, polipi, ecc.), i correlati sessuali sono da ricondursi non soltanto ad un alterato senso di benessere psicofisico (anemia, algie pelviche, ecc) modulato dall'assetto ormonale, ma anche a preoccupazioni contraccettive e di salute [17].

Negli ultimi anni il nostro gruppo ha rivolto una particolare attenzione ad un disturbo di frequente riscontro nella pratica en-

docrino-ginecologica quale l'amenorrea ipotalamica funzionale. L'amenorrea ipotalamica (AI) funzionale non riconosce alcuna causa organica, è teoricamente reversibile e si manifesta come una costellazione di aberrazioni neuroendocrine estremamente eterogenea, nella maggior parte dei casi legata alla interazione di una molteplicità di fattori endocrini, psicologici, sociali e comportamentali [18]. Stante la sua complessità e la presenza di alterazioni ormonali multiple, l'AI può essere a tutti gli effetti considerata il frutto di un meccanismo neuroendocrino di tipo adattativo in cui la funzione riproduttiva viene inibita e quella metabolica risulta modificata. Alcuni autori, per sottolineare il fine protettivo nei confronti dell'organismo di questi meccanismi neuroendocrini, hanno definito questo periodo di quiescenza riproduttiva come una sorta di contracccezione endogena, volta a direzionare le scorte energetiche dell'individuo, in situazioni sfavorevoli e di particolare economia, verso le reali priorità di sopravvivenza [19]. La soglia personale ai fattori di stress che potenzialmente possono interferire con la ciclicità mestruale è variabile ed è strettamente interconnessa con le caratteristiche psicobiologiche della donna. È indubbio che in presenza di bassi livelli di ormoni sessuali, estradiolo soprattutto, ma anche di androgeni di origine ovarica (testosterone e androstenedione) nei casi più severi e di lunga durata, la funzione sessuale possa essere inibita dal punto di vista biologico, con una dominanza di mediatori dello stress, soprattutto cortisolo, che tendono ad interferire con il desiderio sessuale e la capacità di rispondere agli incentivi sessuali. D'altro canto però nell'AI è riconoscibile un peculiare terreno di vulnerabilità, conseguente a caratteristiche emotive e/o cognitive, che a loro volta possono interferire con il vissuto sessuale ed i comportamenti ad esso correlati [20,21]. Alcuni autori hanno riportato che l'AI si accompagna ad un evidente ritardo nell'intraprendere l'attività sessuale (l'età media della prima masturbazione è oltre i 25 anni e l'età del primo rapporto intorno ai 24 anni) [22] e in una nostra casistica di qualche anno fa era emerso che soltanto il 60% delle donne con AI aveva una vita sessuale attiva, con una elevata presenza di sintomi sessuali. Nel 12% dei casi era presente vaginismo, mentre il 45% delle pazienti riferiva dispareunia conseguente a deficit di lubrificazione. Il calo della libido era presente nel 60% del campione, mentre soltanto l'8% riferiva una normale funzione orgasmica, seguita però da una ridotta soddisfazione sessuale [16].

In circa la metà delle donne con AI secondaria l'insorgenza dell'alterazione mestruale si associa con fattori di stress psicologici/sociali riconosciuti soggettivamente come eventi stressanti [23]. La prevalenza di disturbi depressivi, soprattutto di distimia, in questo gruppo di donne è inoltre particolarmente elevata ed in accordo con altri lavori della letteratura [24,25]. Esistono infatti dati che dimostrano una relazione diretta tra la depressione e i livelli di stress percepiti dall'individuo e questa sembra essere conseguente alla distorsione cognitiva, alle scarse capacità adattative e alle attitudini negative che frequente-

mente in questo tipo di donne accompagnano la depressione e amplificano il grado di fatica e di tensione che deriva da un qualsiasi agente stressante [26]. D'altro canto, nell'AI è stato riscontrato un alto grado di comorbidità tra le diagnosi sull'asse I, soprattutto i disturbi della serie depressiva e ansiosa, e i disordini del comportamento alimentare. Diagnosi sull'asse I sono però anche presenti in un elevato numero di donne amenorriche che non soffrono di disturbi del comportamento alimentare a testimonianza del fatto che la morbidità psichiatrica è un dato costante nei disturbi mestruali [25]. Nell'insieme questi dati ci permettono di ipotizzare che nelle donne con AI esiste probabilmente una riduzione nella capacità di far fronte agli eventi stressanti o che queste donne possono percepire a livello soggettivo uno stato di stress di gran lunga maggiore rispetto alle altre pazienti, a parità di stimoli, probabilmente legato alla presenza di disturbi del tono dell'umore. L'ansia, ma soprattutto la depressione, rappresentano dei correlati rilevanti delle disfunzioni sessuali femminili a tutte le età [27] e dunque devono essere riconosciuti nell'ottica di un aiuto globale alla donna con AI che non deve avvalersi soltanto di una terapia ormonale sia essa di tipo contraccettivo e/o sostitutivo per ripristinare il substrato biologico e contrastare gli effetti dell'ipoestrogenismo, ma anche di un inquadramento psicosessuale volto a disegnare strategie terapeutiche di ristrutturazione emotivo-cognitiva.

In un nostro recente studio, abbiamo indagato la funzione sessuale in un campione di donne con AI e lo abbiamo messo a confronto con un campione di donne sane normomestruate, valutando nel contempo il tono dell'umore (ansia e depressione). Le donne con AI hanno mostrato punteggi significativamente ridotti della funzione sessuale globale, mentre la soddisfazione della relazione sessuale con il partner differiva di poco rispetto alle donne di controllo. Nel mentre abbiamo confermato l'alto tasso di ansia e depressione nelle donne con AI, è stato interessante notare come la depressione, ma non l'ansia, mediava in modo parziale l'insorgenza di disfunzioni sessuali [28]. Questo dato suggerisce con forza la necessità di un approccio integrato nelle donne con AI al fine di riequilibrare l'omeostasi neuroendocrina che non è soltanto responsabile della ciclicità mestruale, ma anche dell'adattamento psico-sessuale, cercando ove possibile di disegnare strategie terapeutiche ormonali personalizzate.

CONCLUSIONI

La salute sessuale è importante per il benessere fisico e mentale durante la vita fertile. Riconoscere nella pratica clinica particolari momenti di vulnerabilità sessuale nel ciclo biologico femminile, soprattutto in relazione a stati di patologia del ciclo mestruale, è un compito primario del ginecologo che ha un ruolo sempre più centrale nella diagnosi, nella prevenzione e, laddove possibile, nella terapia dei sintomi sessuali femminili.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Baldaro Verde J & Nappi RE. *Donne Nuove – L'universo femminile nel terzo millennio*. 2002 Franco Angeli Ed, Milano, Italia.
2. Graziottin A. 2000 Libido: the biologic scenario. *Maturitas* 34 Suppl 1:S9-16.
3. Basson R, Leiblum SL, Brotto L, et al. 2003 Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol* 24: 221-229.
4. Cioffi L, De Placido G, Fusco F, et al. *Le disfunzioni sessuali femminili*. 2003 Pacini Ed, Pisa, Italia.
5. Meston CM, Frohlich PF. 2000 The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1012-1030.
6. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. 2010 Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* ;7:561-85.
7. Nappi RE, Salonia A, Traish AM et al. 2005 Clinical biologic pathophysiologies of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2: 4-25.
8. Nappi RE, Abbiati I, Luisi S, Ferdeghini F, Polatti F, Genazzani AR. 2003 Serum allopregnanolone levels relate to FSFI score during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 29: 95-102.
9. Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. 2003 Role of testosterone in feminine sexuality. *J Endocrinol Invest* 26: 97-101.
10. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. 2002 Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am* 29: 685-693.
11. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). 2009 *J Sex Med* 6:603-616
12. Bloom FE & Kupfer D (eds.) *Psychopharmacology* 1995 Raven Press, New York, USA.
13. Anderson-Hunt M, Dennerstein L. 1995 Oxytocin and female sexuality. *Gynecol Obstet Invest.* 40: 217-221.
14. Salonia A., Nappi R.E., Pintillo M., et al. 2005 Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 47: 164-169.
15. Morrel M, Diken J, Carter S, et al. 1984 The influence of age and cyclic status on sexual arousability in women. *Am J Obstet Gynecol* 148: 66-71.
16. Nappi RE, Veneroni F, Farina C, et al. Sexual behavior in menstrually-related disorders. 1999 *Proceedings VI European Symposium on Psychosomatic Obstetric and Gynaecology*, abs.
17. Nappi RE. 2002 *Menopausa e sessualità*. CIC Ed Internazionali, Roma, Italia.
18. Berga S. Functional hypothalamic chronic anovulation. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, (eds.) *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. vol. 1. 1996 Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 1061-1075.
19. Berga SL, Girton LG. 1989 The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Psychiatr Clin North Am* 12:105-16.
20. Berga SL, Mortola JF, Girton L, et al. 1989 Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301-308.
21. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. 2001 Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76:310-316.
22. Khuri R, Jehi M. 1981 Psychogenic amenorrhea: an integrative review. *Psychosom* 22:883-99.
23. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD, Genazzani AR. 1993 Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18:397-404.
24. Fava GA, Trombini G, Grandi S, et al. 1994 Depression and anxiety associated with secondary amenorrhea. *Psychosomatics* 25:905-908.
25. Verri AP, Nappi RE, Proietti Cecchini A, Vallero E, Luzi S, Zara C. Eating disorders and axis I psychiatric comorbidity in amenorrheic women. 1998 *Int J Eat Disord* 24,137-146.
26. Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R. 1992 Correlation between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients. *Stress Med* 8:73-76.
27. Basson R, Schultz WW. 2007 Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet* 369(:409-24.
28. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S, Santamaria V, Nappi R. 2010 Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 94:2239-43.

Sovrappeso ed infertilità: le fasi clinico-terapeutiche per cercare la gravidanza col minimo dei rischi

Stefano Palomba, Angela Falbo, Annalisa Di Cello, Fulvio Zullo
CATTEDRA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA - UNIVERSITÀ DEGLI STUDI "MAGNA GRAECIA" DI CATANZARO

INTRODUZIONE

Sovrappeso ed obesità, disturbi a decorso cronico correlati ad un elevato tasso di mortalità e morbidità, sono sempre più diffusi nei paesi occidentali [1]. Sebbene i meccanismi fisiopatologici che determinano l'accumulo di grasso nel corpo siano complessi e non completamente conosciuti, si ritiene che fattori sia genetici sia ambientali ne siano implicati nella patogenesi.

Impiegando l'indice di massa corporea (body mass index, BMI, kg/m²) quale criterio diagnostico per definire sovrappeso e obesità, la World Health Organization (WHO) ha stimato che circa 1 miliardo di persone nel mondo è in sovrappeso (BMI >25 kg/m²) e circa 300 milioni sono obese (BMI >30 kg/m²) [1].

Ad oggi, il 54% della popolazione adulta degli Stati Uniti è in sovrappeso e il 22% è obeso. Peraltro, nuovi stili di vita e abitudini alimentari hanno determinato un aumento del tasso di obesità e sovrappeso nei paesi in via di sviluppo [1]. Nel corso degli anni, nelle donne in età fertile o gravide è stato registrato un forte incremento di incidenza di obesità. In particolare, il 26% delle donne di età compresa tra 20 e 39 anni è in sovrappeso ed il 29% è obesa [2].

A causa di disfunzioni ormonali correlate all'attività endocrina e metabolica del tessuto adiposo, obesità e sovrappeso sono spesso associate ad infertilità anovulatoria e disfunzioni mestruali. Infatti, sebbene non tutte le donne in sovrappeso o obese presentino disturbi della capacità riproduttiva, esistono in letteratura forti evidenze riguardo l'effetto negativo che l'eccesso di peso corporeo avrebbe sulla fertilità della donna [3, 4].

Stein e Leventhal [5] furono i primi a identificare una possibile correlazione tra obesità e disturbi della fertilità. Il 4-10% delle donne in età riproduttiva è affetta da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), condizione caratterizzata da anovulazione cronica ed iperandrogenismo frequentemente associata a sovrappeso e obesità addominale.

Il 10-50% circa delle donne affette da PCOS, infatti, ha un BMI superiore al range di normalità (18.5-24.9 Kg/m²). In particolare il grasso addominale sembrerebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi dell'insulino-resistenza e delle disfunzioni riproduttive presenti nelle donne affette da PCOS. Infatti, irregolarità mestruali ed infertilità anovulatoria sono più frequenti in donne con obesità addominale. Sebbene nella

pratica clinica sia possibile trovare donne obese o in sovrappeso che mantengono la propria fertilità ed ottengono spontaneamente una gravidanza, una paziente in sovrappeso o obesa dovrebbe essere sempre considerata potenzialmente sub-fertile o infertile.

Il peso corporeo potrebbe predire la fertilità in una donna: infatti, è stata osservata una correlazione diretta tra tasso di infertilità anovulatoria e BMI, e la probabilità di essere affette da infertilità anovulatoria nelle pazienti con BMI >32 Kg/m² è tripla rispetto a donne con BMI normale [3].

È stato, inoltre, dimostrato che l'obesità è in grado di ridurre la fertilità non solo in cicli ovulatori naturali ma anche in cicli di riproduzione assistita [6]. Le dosi di clomifene citrato (CC) e di gonadotropine richieste rispettivamente in corso di induzione dell'ovulazione semplice e multipla sono, infatti, significativamente superiori per le pazienti in sovrappeso rispetto a pazienti normopeso [7]. Il tasso di gravidanza nelle pazienti in sovrappeso sottoposte a trattamenti di fertilizzazione in vitro (in vitro fertilization, IVF), inoltre, è notevolmente ridotto [6]. Infine, il sovrappeso e l'obesità in gravidanza determinano un rischio elevato di complicanze materno-fetali, con una correlazione lineare tra BMI e rischio di complicanze, quali abortività ed anomalie congenite [3].

Sulla base di tali considerazioni, scopo della presente review sarà quello di identificare le fasi clinico-terapeutiche della gestione di una paziente in sovrappeso o obesa che desidera una gravidanza.

Descriveremo brevemente il meccanismo fisiopatologico attraverso cui l'obesità sembra determinare una compromissione della funzione riproduttiva nella donna. In particolare, saranno descritti gli effetti ormonali, ovulatori/ovarici ed endometriali che il tessuto adiposo esercita a carico dell'apparato riproduttivo femminile.

Saranno discusse le strategie per migliorare la fertilità nella donna sub-fertile in sovrappeso od obesa. In primo luogo, saranno esaminate le strategie di prima linea atte a modificare lo stile di vita della paziente (dieta e attività fisica). In secondo luogo, saranno descritti i trattamenti farmacologici e chirurgici dell'obesità, da considerarsi quali strategie di seconda linea per i soggetti che non ottengono benefici con la dieta e/o l'esercizio fisico. Infine, saranno descritti i trattamenti specifici per il ripristino della fertilità per quelle pazienti che, nonostante la

perdita di peso, non riescono ad ottenere una gravidanza spontanea. In tal senso, valuteremo quando è indicato sottoporre la paziente a tali trattamenti (induzione dell'ovulazione semplice e multipla, tecniche di riproduzione assistita) e quali sono le strategie da mettere in atto per aumentare la probabilità di successo del trattamento stesso.

OBESITÀ E INFERTILITÀ: POTENZIALI MECCANISMI PATOGENETICI

Attorno a meccanismi ormonali e metabolici ancora non completamente chiariti, il tessuto adiposo in eccesso sembrerebbe determinare delle alterazioni nella capacità riproduttiva della donna. Superata la tradizionale concezione secondo cui il tessuto adiposo sarebbe un tessuto inerte che funge esclusivamente da deposito di materiale lipidico, dati recenti hanno dimostrato che il tessuto adiposo è un vero e proprio organo sede di una intensa attività endocrina e metabolica [8].

Pertanto, nella donna, variazioni cicliche ormonali finemente regolate sia a livello centrale sia a livello periferico rappresentano un elemento fondamentale per il controllo del ciclo mestruale, dell'ovulazione e della funzione endometriale.

Sulla base di tali osservazioni, si ritiene che il grasso agisca negativamente sulla fertilità attraverso un'azione sia diretta sia indiretta: in maniera diretta, l'obesità altera la fisiologica secrezione degli ormoni sessuali e ne riduce la biodisponibilità, d'altra parte, il tessuto adiposo interferisce con la fertilità indirettamente modulando la secrezione e la biodisponibilità di ormoni non sessuali quali la leptina, l'insulina e altre adipochine. (Figura 1)

OBESITÀ E OVULAZIONE

Effetti sugli steroidi sessuali

Il tessuto adiposo rappresenta un'importante sede di sintesi e metabolizzazione degli steroidi sessuali. Nelle donne con obesità centrale (distribuzione centripeta del grasso in eccesso)

sono state riscontrate elevate concentrazioni di ormoni steroidei liberi [3]. Infatti, alterando il metabolismo delle proteine di trasporto e sequestrando parte degli ormoni steroidei liposolubili il grasso controlla la biodisponibilità degli ormoni sessuali, inoltre, il tessuto adiposo determina un iperestrogenismo relativo convertendo gli androgeni (A) in estrogeni (E).

Nelle donne che hanno un eccesso di grasso corporeo sono stati riscontrati bassi livelli sierici di sex hormone binding globulin (SHBG), proteine leganti gli ormoni sessuali che giocano un ruolo centrale nella patogenesi dell'infertilità correlata all'obesità.

Numerosi lavori hanno dimostrato che i livelli sierici di SHBG sono inversamente proporzionali al rapporto circonferenza vita/fianchi (waist-to-hip ratio, WHR), indicativo del grasso localizzato a livello addominale, e direttamente correlati ai livelli di insulina. La localizzazione del tessuto adiposo ha dunque un ruolo primario nel determinare modificazioni nella secrezione e nella biodisponibilità di SHBG. Infatti, è stato osservato che i livelli sierici di SHBG sono più elevati nelle donne che hanno una localizzazione del grasso a livello centrale rispetto a donne con un'obesità periferica [3]. Pertanto, il grasso viscerale non solo correla con un alto rischio di complicanze cardiovascolari e metaboliche ma potrebbe essere un fattore predittivo di infertilità. I ridotti livelli di SHBG, direttamente aumentando i livelli di ormoni sessuali liberi e indirettamente stimolando la sintesi di androgeni a livello ovarico, provocano una condizione di iperandrogenismo responsabile dei disturbi mestruali e dell'oligo-anovulazione. Sulla base di tali dati, la riduzione del grasso viscerale consente di aumentare i livelli circolanti di SHBG e di ridurre quelli di androgeni [3].

Effetti sull'ormone luteinizzante

In molte donne sovrappeso/obese che presentano disturbi della fertilità, sono stati riscontrati elevati livelli sierici di ormone luteinizzante (luteinizing hormone, LH) ed inversione del rapporto LH/ormone follicolo stimolante (follicle-stimulating hormone, FSH). In particolare, sarebbe il grasso in eccesso a

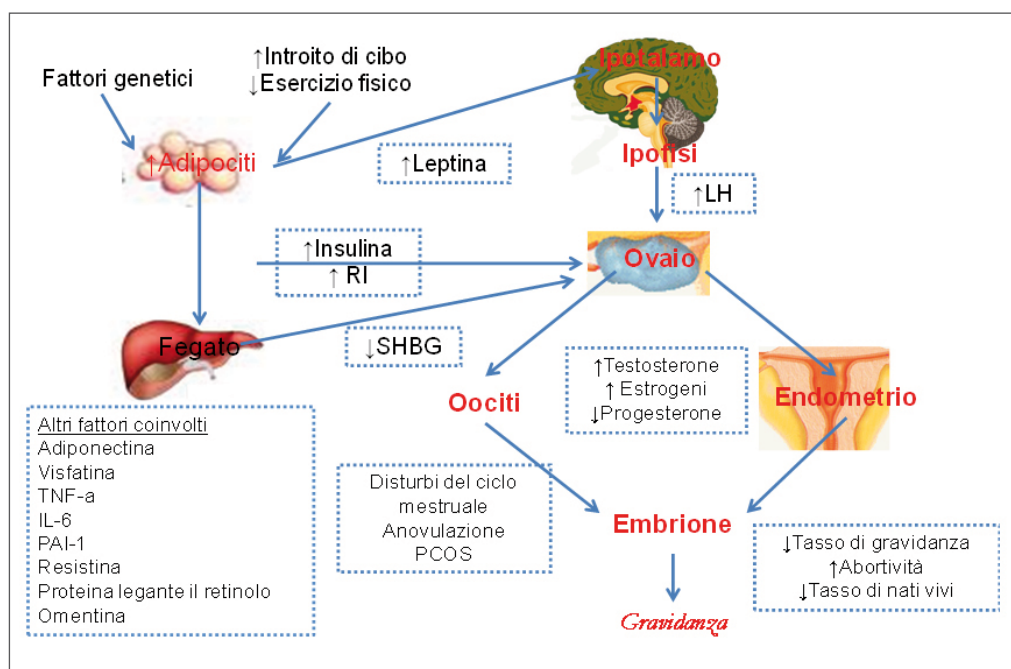


Figura 1. Schema del complesso intreccio di elementi endocrini e metabolici che legano il controllo del metabolismo, dell'alimentazione con la riproduzione neuromodulatori

determinare un'ipersecrezione di LH. Studi condotti su popolazioni di donne con PCOS obese, infatti, hanno dimostrato che la perdita di peso consente la riduzione dei livelli sierici di LH [4]. Gli elevati livelli sierici di LH, associati spesso allo stato di insulino-resistenza, stimolano la secrezione di A che agiscono, di conseguenza, negativamente sulla follicologenesi impedendo lo sviluppo del follicolo e, quindi, l'ovulazione.

Effetti sul metabolismo glucidico

Come già precedentemente accennato, il tessuto adiposo localizzato a livello addominale sembrerebbe correlato ad uno stato di insulino-resistenza e iperinsulinemia compensatoria. L'iperinsulinemia, a sua volta, ridurrebbe i livelli di SHBG, provocando un'iperandrogenemia relativa, e determinerebbe alterazioni di fattori di crescita insulino-simili (insulin-like growth factor, IGF), con conseguenti alterazioni del ciclo mestruale e dell'ovulazione.

L'insulina, infatti, stimola la steroidogenesi attraverso un'azione sia centrale sia periferica [3]. A livello centrale, migliorando la sensibilità delle cellule gonadotrope ipofisarie al fattore di rilascio delle gonadotropine (gonadotrophins releasing hormone, GnRH) l'insulina sembrerebbe implicata nella regolazione della secrezione di LH [33]. Tuttavia, studi in vivo e in vitro hanno ottenuto risultati contrastanti.

A livello periferico, l'insulino-resistenza influenza la funzione epatica, muscolare ed ovarica.

A livello epatico, l'iperinsulinemia inibisce la sintesi di SHBG con conseguente aumento di androgeni liberi; l'iperinsulinemia inibisce anche la secrezione epatica di proteine leganti i fattori di crescita insulino simili (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP) tipo-1 determinando una maggiore attività per le IGF tipo 1 e 2. Tali fattori, regolatori della maturazione follicolare e della steroidogenesi, agiscono sulle cellule tecali aumentando la produzione ovarica di androgeni [3].

A livello muscolare, la resistenza all'insulina comporta una minore espressione di geni coinvolti nel metabolismo ossidativo. Dati sperimentali ottenuti in pazienti con PCOS hanno dimostrato che l'insulino-resistenza comporta alterazioni nell'omeostasi degli acidi grassi liberi (free-fatty-acids, FFA) e del calcio [3].

A livello ovarico, legando il recettore per l'insulina e per IGF-1, l'insulina stimola le cellule della teca e della granulosa. Peraltro, l'insulina migliora la sensibilità ovarica all'FSH e, soprattutto, all'LH aumentandone l'espressione di recettori specifici. Il risultato è un aumento dei livelli intraovarici di estrogeni e di androgeni. È stato dimostrato che, inibendo l'apoptosi delle cellule della granulosa, una breve esposizione intraovarica agli androgeni, potrebbe prolungare la sopravvivenza di piccoli follicoli antrali destinati fisiologicamente a crescere rapidamente fino a diventare follicoli dominanti o atresici. D'altra parte, una prolungata esposizione agli androgeni, come osservato in donne affette da PCOS, porta all'accumulo di questi follicoli nello stroma ovarico, che diventa conseguentemente ipertrofico [3].

Effetti sulle adipochine

La principale adipochina è la leptina, una proteina regolatrice che viene secreta dagli adipociti in maniera pulsatile. La sua secrezione è stimolata dal senso di fame ed inibita dall'assunzione di cibo. Tale proteina svolge un ruolo essenziale nella regolazione sia del metabolismo glico-lipidico sia nel manteni-

mento della funzione riproduttiva.

A livello periferico, la leptina regola il metabolismo del glucosio inibendo la secrezione pancreatica di insulina ed antagonizzandone gli effetti sui tessuti bersaglio. A livello centrale, stimola l'ipotalamo aumentando il senso della fame. Il meccanismo risulta nell'accumulo di grasso corporeo [3].

In merito alla funzione riproduttiva, è stato dimostrato che concentrazioni sieriche normali di leptina sono in grado di stimolare l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Infatti, dati ottenuti da studi sperimentali su topi e sull'uomo hanno dimostrato che recettori per la leptina sono presenti a livello ipotalamico, ovarico (cellule della teca e della granulosa, oociti), endometriale e sulle cellule embrionali pre-impianto.

In particolare, è stato dimostrato che un deficit congenito di leptina o del recettore per la leptina impedisce lo sviluppo puberale e provoca ipogonadismo ed infertilità. Di contro, concentrazioni elevate di leptina sembrerebbero interferire con la normale funzione riproduttiva della donna. È stato osservato che livelli di leptina elevati sono presenti in donne sovrappeso/obese. La relazione tra leptinemia e tessuto adiposo è supportata dal fatto che una riduzione del peso corporeo pari al 10% riduce del 53% i livelli sierici di leptina.

In particolare, studi in vitro hanno dimostrato che livelli elevati di leptina, agendo sulle cellule della granulosa e della teca, interferiscono con la steroidogenesi e inibiscono conseguentemente la follicologenesi. A livello delle cellule della granulosa, mediante una riduzione della sensibilità all'FSH e all'IGF-1, essa inibisce la sintesi di E. A livello delle cellule della teca, la leptina stimola la sintesi di androstenedione. Mediante tali effetti, la leptina potrebbe impedire la follicologenesi, lo sviluppo del follicolo dominante, la maturazione dell'oocita e l'ovulazione.

Inoltre, è stato osservato che elevati livelli di leptina potrebbero impedire lo sviluppo follicolare e la maturazione dell'oocita mediante alterazioni della vascolarizzazione [4]. È stato dimostrato, infatti, che la leptina determina il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno provocando uno stress ossidativo sull'endotelio. Conseguentemente, il danno endoteliale provocherebbe una riduzione del flusso perfollicolare [3].

Ridotta sensibilità ipotalamica alla leptina e l'iperleptinemia compensatoria sono stati osservati nelle donne oligo-anovulatorie affette da PCOS [3]. Inoltre, pazienti con PCOS presentano livelli plasmatici di leptina maggiori rispetto a donne non affette da PCOS a parità di BMI. Numerosi autori ipotizzano, infatti, che l'alterato metabolismo della leptina sia correlato all'insulino-resistenza piuttosto che al peso della paziente. A conferma di tali dati, è stato dimostrato che un trattamento con insulino-sensibilizzanti riduce sia la resistenza all'insulina sia i livelli di leptina [3].

Gli adipociti, controllati dall'insulina sintetizzano e rilasciano molti altri peptidi (tumor necrosis factor, TNF- α ; interleuchin-6, IL-6; adiponectine; adiposine; resistina; plasminogen activator inhibitor, PAI-1; fattori chemiotattici per monociti e macrofagi; proteine del sistema renina angiotensina). Tali molecole funzionano anche come messaggeri del signalling insulino-dipendente. Pertanto, si ritiene che mediante un'azione diretta o indiretta (insulino-dipendente) alcuni di questi peptidi potrebbero agire nel regolare la funzione riproduttiva. Ad oggi, l'azione diretta mediante cui le adipochine determinano infertilità in donne sovrappeso obese non è ancora nota.

Obesità ed endometrio

L'eccesso di tessuto adiposo oltre agli effetti sull'ovulazione ha potenzialmente una ripercussione sulla fase di impianto mediante l'azione diretta sull'endometrio. Tuttavia, sebbene alcuni autori abbiano mostrato che nelle donne obese il tasso di fallimento dell'impianto è elevato [3] esistono ancora pareri contrastanti sul ruolo preciso dell'insulino-resistenza e del peso corporeo [3]. Inoltre, l'iperestrogenismo relativo osservato nelle donne obese potrebbe interferire con la recettività endometriale.

Ad oggi, i precisi meccanismi molecolari e cellulari attraverso cui l'obesità e l'eccesso di grasso corporeo alterino le funzioni endometriali non sono stati ancora completamente chiariti. Tuttavia, si ipotizza che l'obesità possa ridurre la fertilità modificando l'espressione endometriale di proteine, quali la glicodelina, l'IGFBP-1 ed il fattore di inibizione leucemico (leukemia inhibitory factor, LIF) coinvolte nelle fasi della finestra d'impianto [3].

Come detto sopra, l'obesità viscerale provoca una condizione di insulino-resistenza ed iperinsulinemia compensatoria. In particolare, è stato osservato che l'iperinsulinemia determina una riduzione dei livelli di glicodelina e IGFBP-1, inoltre, è stato dimostrato che in una popolazione di donne con aborti ricorrenti inspiegati l'espressione di LIF risulta inversamente proporzionale al BMI.

Nelle donne sovrappeso od obese è stata osservata un'alterata espressione di mediatori dell'infiammazione, della coagulazione e della fibrinolisi. Il tessuto adiposo in eccesso correla con elevati livelli di proteine infiammatorie della fase acuta e citochine pro-infiammatorie (IL-6; PAI-1 e TNF). Tali proteine dell'infiammazione sembrerebbero esercitare un effetto negativo sull'impianto e lo sviluppo precoce dell'embrione [4].

Inoltre, la resistenza all'insulina sembra determinata da una ridotta espressione dei trasportatori del glucosio, soprattutto del trasportatore del glucosio (glucose transporter, GLUT) tipo-4 [9, 10]. Dati recenti hanno dimostrato che i GLUT sono espressi anche dalle cellule endometriali. In particolare, dati sperimentali su donne con PCOS hanno dimostrato che la concentrazione dei GLUT-4 è inferiore nelle donne con PCOS obese rispetto a donne magre con e senza PCOS [9]. Sulla base di tali dati, si ritiene che nelle donne con PCOS ci sia una minore sensibilità endometriale all'insulina. Pertanto, poiché l'insulina controlla lo sviluppo, il metabolismo e la recettività dell'endometrio si potrebbe affermare che la resistenza endometriale all'insulina si ripercuote negativamente sulla fertilità.

Obesità ed alterazioni ovocitarie ed embrionarie

Secondo alcuni autori il grasso in eccesso, oltre ad impedire l'ovulazione ed alterare la recettività endometriale, si ripercuote negativamente sullo sviluppo oocitario. In particolare, dati prospettici e retrospettivi hanno mostrato che la qualità ovocitaria di pazienti obese infertili sottoposte a cicli di riproduzione assistita (assisted reproduction technology, ART) è peggiore rispetto al donne infertili normopeso [3]. Inoltre, dati indiretti e riconducibili alle alterazioni ovocitarie/embrionarie chiaramente mostrano una correlazione positiva tra sovrappeso e/o obesità e rischio di aborto [3].

I meccanismi che sottendono a tale fenomeno non sono ben

conosciuti; è verosimile, tuttavia, che il tessuto adiposo sarebbe in grado di impedire le fisiologiche tappe maturative dell'oocita. Poiché lo sviluppo embrionario è strettamente correlato alla qualità ovocitaria, si ritiene che il tessuto adiposo potrebbe impedire, di conseguenza, anche il potenziale evolutivo embrionario [4].

Attualmente si ritiene che l'insulino-resistenza rappresenti la chiave patogenetica attraverso cui il tessuto adiposo agisce negativamente su oociti e embrione. In particolare, studi su animali [11] hanno dimostrato che la somministrazione di farmaci insulino-sensibilizzanti migliora la qualità dell'oocita e ne consente un normale sviluppo.

VALUTAZIONE CLINICO-DIAGNOSTICA

Al fine di ottenere una stima precisa quali e quantitativa della composizione corporea sono attualmente disponibili una serie di metodiche strumentali e non. Gli indici antropometrici e le varie tecniche di diagnostica per immagine impiegati nella misurazione del grasso corporeo e del grasso viscerale saranno di seguito discusse.

INDICI ANTROPOMETRICI

La misurazione del BMI rappresenta il metodo più semplice, accurato ed economico per avere una stima della composizione tissutale del corpo. Infatti, il BMI, pur non essendo una misura diretta di adiposità, fornisce in modo pratico una stima della massa grassa del corpo. La WHO infatti ne raccomanda la misurazione in tutte le pazienti al fine non solo di porre diagnosi di sovrappeso e di obesità ma anche al fine di inserire le pazienti in sovrappeso o obese nelle diverse categorie di rischio [1].

Indipendentemente dal sesso si definisce sovrappeso un individuo con BMI tra 25 e 30 kg/m². L'obesità è definita per BMI >30 kg/m². In particolare, per valori di BMI compreso tra 30 e 34.9 kg/m² si parla di obesità lieve, tra 35 e 39.9 kg/m² di obesità moderata e superiore a 40 kg/m² di obesità severa.

Recentemente, è stato dimostrato che già per valori di BMI superiori a 25 kg/m² la morbilità correlata al peso aumenterebbe gradualmente. Tali risultati sembrerebbero suggerire che il valore limite per definire l'obesità dovrebbe essere ridotto [12].

Tuttavia, sebbene la misurazione del BMI sia raccomandata da linee guida nazionali ed internazionali nella valutazione clinica della paziente obesa, l'appartenenza etnica, l'età e la percentuale di massa magra della donna condizionano l'accuratezza del dato. Pertanto, i valori cut-off dovrebbero essere modificati o "aggiustati" per le differenti popolazioni. D'altra parte la misurazione del BMI è vantaggiosa rispetto alla valutazione del solo peso corporeo poiché fornisce una misura più accurata sia della massa grassa corporea sia del rischio di malattia correlata ad obesità [12].

Il BMI non offre, invece, delle informazioni in merito alla distribuzione del grasso corporeo mentre proprio la distribuzione del tessuto adiposo nei differenti distretti anatomici sembra avere sostanziali implicazioni sulla morbilità. La distribuzione del grasso corporeo è essenziale non solo in termini di morbilità/morbidity cardiovascolare ma anche per il mantenimento della fertilità.

Altri indici antropometrici impiegati ambulatorialmente per ottenere una stima della composizione corporea in generale e del grasso viscerale in particolare sono la circonferenza vita (waist

circumference, WC) e il WHR. Nello specifico, una WC superiore a 88 cm e un WHR >0.8 sono indicativi nella donna di obesità viscerale.

La WC rappresenta la più piccola circonferenza dell'addome, tra la 12^a costa e la cresta iliaca, misurata alla fine di una espirazione normale. Il WHR viene calcolato valutando il rapporto tra WC e circonferenza fianchi (misurando il diametro più ampio a livello dei glutei). Entrambe le misurazioni vengono effettuate con la paziente in posizione eretta, addome rilassato, braccia rilasciate lungo i fianchi e piedi allineati. Molti autori sostengono che la WC sia utile soprattutto nella valutazione clinica di pazienti normopeso (18.5- 24.9 kg/m²) o sovrappeso (25-29.9 kg/m²) mentre in soggetti con obesità moderata o severa, la WC aggiungerebbe poco al valore predittivo del BMI. Tuttavia, anche il valore predittivo della WC, al pari del BMI, in termini di rischio cardiovascolare endocrino e metabolico dipende dall'età e dall'etnia della paziente, fattori che condizionano la distribuzione del grasso viscerale.

In considerazione della correlazione esistente tra grasso viscerale ed infertilità la misurazione della WC e del WHR rappresenta un punto cruciale nella valutazione clinica della paziente infertile.

Sebbene il WHR non sia universalmente riconosciuto come misurazione gold standard, tale parametro sembrerebbe essere l'indice antropometrico più appropriato per la stratificazione del rischio globale di mortalità negli anziani [13]. Inoltre, sebbene il WHR fornisca una stima del grasso localizzato a livello addominale, non consente, tuttavia, di distinguere il grasso sottocutaneo (sub-cutaneous fat, SC) dal grasso viscerale (visceral fat, VF), né rappresenta un buon fattore predittivo delle variazioni del VF.

Al fine di porre diagnosi differenziale tra obesità semplice e secondaria (sindrome di Cushing; ipotiroidismo; insulinoma; patologie ipotalamiche; sindromi genetiche specifiche), sarà opportuno valutare altri parametri clinici e biochimici oltre a misurare peso, altezza, BMI, WC e WHR. In particolare, nella donna sovrappeso o obesa con disturbi della fertilità sarà importante valutare la presenza di peluria e di acne sebbene quest'ultima abbia perso il valore diagnostico che prima aveva nella diagnosi di iperandrogenismo clinico.

La presenza di irsutismo verrà valutata attraverso il Ferriman-Gallwey Score [14]. Tale score consente di identificare la presenza o meno di peluria e, se presente, di identificarne la gravità. La peluria viene ricercata in 11 diverse parti del corpo: labbro superiore, mento, petto, schiena superiore, inferiore della schiena, addome superiore, inferiore dell'addome, del braccio, avambraccio, coscia e gamba [14]. Il medico ha a disposizione una scheda rappresentativa delle zone del corpo che vengono esaminate e per ciascuna zona verrà indicato un punteggio da 0 (nessuna eccessiva crescita di peli) a 4 (crescita estesa di peli). Un valore complessivo di Ferriman-Gallwey score superiore o uguale a 8 è diagnostico di irsutismo. La facilità d'impiego e il basso costo del sistema di Ferriman-Gallwey ne fanno uno strumento largamente impiegato nella pratica clinica.

Da un punto di vista biochimico sarà indicato effettuare un dosaggio degli ormoni sessuali ed una valutazione del profilo glicemico e dell'assetto lipidico.

Un'ecografia trans-addominale o trans-vaginale della pelvi potrà essere utile al fine di valutare il volume delle ovaie ed escludere altri disturbi organici.

IMAGING

Al fine di valutare più nello specifico il VF sono state sviluppate numerose tecniche di diagnostica per immagine molte delle quali, tuttavia, a causa degli elevati costi e della scarsa applicabilità clinica, vengono attualmente impiegate solo in via sperimentale.

La tomografia computerizzata (computed tomography, CT) e la risonanza magnetica (magnetic resonance imaging, MRI) rappresentano delle metodiche precise ed accurate per la quantificazione del grasso corporeo. Tuttavia, gli elevati costi di entrambe le tecniche, l'esposizione a radiazioni ionizzanti per la CT e i tempi di esecuzione della procedura per la MRI, rappresentano importanti limiti al loro impiego nella pratica clinica. Di contro, è stato osservato che l'ecografia è una metodica semplice, efficace ed ampiamente applicabile.

Impedenzometria

L'impedenzometria (Body Impedence Assessment, BIA) rappresenta un metodo preciso per calcolare la composizione tissutale della massa corporea. L'indagine viene effettuata attraverso degli appositi strumenti quali maniglie, elettrodi o pedane simili a comuni bilance, in grado produrre una debolissima corrente elettrica che viaggerà attraverso il corpo.

In tal modo è possibile misurare la cosiddetta impedenza, ovvero la resistenza che il corpo oppone al passaggio di tale corrente. Sebbene la BIA fornisca una misura precisa dello stato idrico del soggetto, della massa magra e grassa ed una stima del metabolismo basale, è una tecnica costosa e scarsamente disponibile nella clinica quotidiana.

Ecografia

Nel corso degli anni, sono stati proposti numerosi approcci per la valutazione ecografica della distribuzione del tessuto adiposo nel corpo.

Nel 1993, è stato condotto uno studio in cui veniva impiegato un nuovo indice ecografico per valutare la distribuzione del grasso corporeo. Nello specifico si procedeva misurando lo spessore sia dello strato di grasso pre-peritoneale (P) che del grasso addominale sottocutaneo (S) e calcolando, successivamente, il rapporto P/S.

In particolare veniva misurato il rapporto tra lo spessore massimo misurato per la P e lo spessore minimo per la S; il rapporto veniva definito come indice del grasso addominale (abdominal fat index, AFI). Sembrerebbe che una positività di AFI sia spesso riscontrata in pazienti con disturbi del metabolismo glicolipidico. Sulla base di tali osservazioni si ritiene che tale indice potrebbe essere impiegato non solo come un nuovo indicatore di deposito di VF ma anche come predittore del rischio metabolico [15].

Sfortunatamente, la difficoltà nell'ottenere dei risultati di provata efficacia della tecnica non ha consentito l'impiego clinico della stessa su larga scala.

Successivamente, Armellini et al. [16] per la valutazione del VF totale ha proposto l'impiego dell'ecografia intra-addominale profonda in quanto quest'ultima sembrava essere una metodica semplice ed efficace. Durante tale procedura la sonda viene posta ad 1 cm dall'ombelico secondo un piano trasversale e le misure stimate di VF ed SF vengono espresse in centimetri. SF è definito come la distanza tra la cute e la fascia addomina-

le, mentre VF è definito come la distanza tra la faccia interna del muscolo retto addominale e la parete anteriore dell'aorta. Il rapporto tra VF ed SF (VF/SF) può essere calcolato come parametro aggiuntivo. La maggiore difficoltà all'applicazione del metodo proposto da Armellini consiste nella impossibilità di avere sempre una visione chiara dell'aorta.

Per tale motivo, altri autori hanno proposto delle varianti del metodo [17] proponendo di misurare la distanza tra la faccia interna del muscolo retto e la parete anteriore delle vertebre in quanto, queste ultime, sono più facilmente visibili rispetto all'aorta.

Nella pratica clinica, i costi accettabili e la semplicità di esecuzione della procedura facilitano l'impiego dell'ecografia rispetto alla MRI o alla CT. Inoltre, in termini di efficacia, gli spesso intra-addominali misurati ecograficamente sembrano essere ottimi indicatori del grasso addominale. La misurazione ecografica della distanza intra-addominale muscolo-vertebra come indicatore di VF sembra, inoltre, essere sovrapponibile al dato riscontrato in CT, attualmente considerata il gold standard. Un recente studio, infatti, ha dimostrato che l'ecografia non solo ha un'efficacia sovrapponibile alla CT nel valutare il VF ma è anche una tecnica sicura, di rapida esecuzione e costi modesti [18].

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (computed tomography, CT) rappresenta la tecnica più accurata e riproducibile ai fini della quantificazione del grasso corporeo e, in particolare, del grasso addominale. Tale tecnica, inoltre, non solo fornisce una misura accurata e precisa della composizione dei tessuti molli del corpo ma consente anche di distinguere il VF dal SF.

Il VF viene valutato attraverso la scansione CT del corpo in fettine o slice dallo spessore di 0.5 mm. La scansione viene effettuata a livello della quarta/quinta vertebra lombare (L4-L5) all'altezza dell'origine delle arterie iliache comuni dall'aorta. La regione anatomica considerata in CT per stimare il VF (VF-CT) è quella intra-addominale in cui sono comprese le seguenti strutture anatomiche: i muscoli retti dell'addome, obliqui interni, grande psoas, quadrati dei lombi, la vena cava inferiore e l'aorta addominale [19].

Densitometria assiale a raggi X

Un metodo alternativo da impiegare per avere una stima della composizione dei tessuti molli del corpo è la densitometria assiale a raggi X (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), tecnica basata sulla misurazione dell'attenuazione che i raggi X emessi a due differenti livelli di energia subiscono durante il passaggio attraverso i tessuti corporei.

La DXA fornisce una stima sufficientemente accurata e precisa della percentuale di massa grassa, della massa magra e della densità minerale ossea. La valutazione densitometrica può essere effettuata in tutto il corpo o in regioni specifiche.

Poiché le immagini acquisite attraverso la DXA sono bidimensionali non è possibile, tuttavia, distinguere direttamente il VF e il SF. Una stima del VF potrebbe essere ottenuta attraverso una valutazione concomitante delle misure antropometriche oppure considerando l'attenuazione dei raggi in una regione specifica (sub-regione) dell'addome. Le sub-regioni così identificate forniscono una stima sufficientemente precisa del VF con minime variazioni intra- e inter-operatore [20].

Sebbene in letteratura non siano presenti studi di comparazione tra il valore predittivo di BMI e di DXA, gli esperti ritengono che quest'ultima fornisca misure più precise rispetto alla valutazione del solo BMI. Se comparata con la CT, la DXA è risultata sensibile e accurata nella misurazione del grasso addominale in soggetti giovani sia di sesso femminile sia maschile [20] sebbene sembri sottostimare il grasso addominale, in particolare quando quest'ultimo è scarso.

Sulla base di tale osservazioni è possibile affermare che la DXA non è superiore alle misurazioni antropometriche o alla CT nella misurazione del grasso viscerale [20]. L'esposizione della paziente a raggi X ed i tempi di esecuzione della procedura rappresentano, inoltre, importanti limiti all'applicabilità clinica di tale metodica.

Risonanza magnetica

Altra tecnica di imaging impiegata al fine di misurare il grasso corporeo è la MRI la cui precisione e accuratezza sembrerebbero sovrapponibili a quelle delle misurazioni antropometriche e della CT. Tuttavia la MRI, non impiegando radiazioni ionizzanti, espone i pazienti ad un rischio minore di radiazioni rispetto alla CT. Inoltre, la valutazione in MRI viene effettuata attraverso una sola scansione planimetrica ottenuta a livello ombelicale. Le scansioni vengono acquisite ed in secondo momento processate per essere visualizzate in 3 dimensioni.

Le sequenze pesate in T1 (3D T1-high resolution isotropic volume examination, THRIVE) consentono, inoltre, una soppressione del segnale dell'acqua, cosicché mediante la tecnica di attenuazione dell'immagine (spectral attenuation with inversion recovery, SPAIR) esclusivamente il segnale emesso dal grasso viene captato e trasformato in immagine. Attraverso tale procedura di elaborazione del segnale, la MRI consente una stima del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico e degli altri tessuti e organi. In particolare, la MRI consente di avere una indicazione sulla distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale, sottocutaneo e, grazie a tecniche di nuova acquisizione, anche del grasso inter-muscolare.

I costi elevati correlati sia all'acquisizione delle immagini sia alla processazione dei dati rappresentano il limite principale all'impiego della MRI. L'obesità severa e la claustrofobia rappresentano delle controindicazioni relative all'impiego della procedura.

STRATEGIE PER MIGLIORARE LA FERTILITÀ NELLE PAZIENTI SOVRAPPESO-OBESE

La perdita di peso dovrebbe rappresentare l'obiettivo primario della gestione di donne in sovrappeso o obese con disturbi della fertilità. Solo dopo perdita di peso la donna dovrebbe essere sottoposta a trattamenti specifici per il ripristino della fertilità.

Attualmente si ritiene, infatti, che nelle donne in sovrappeso od obese anche una moderata perdita di peso sia in grado di migliorare lo stato di sub-fertilità/infertilità [21, 22]. In particolare, già una perdita di peso del 10% sembra migliorare il profilo ormonale, la regolarità mestruale, consente il ripristino dell'ovulazione e migliora i tassi di gravidanza [21]. Nelle donne con PCOS una riduzione del BMI pari al 5% rispetto al valore iniziale è in grado di ripristinare la ciclicità ovarica e la regolarità mestruale [23]. La perdita di peso ed in particolare

una riduzione della WC determinerebbe un aumento dei livelli di SHBG e una riduzione dei livelli di testosterone e l'iperandrogenemia [21, 23]. Tali modificazioni del profilo ormonale sono correlate al miglioramento dei tassi di concepimento e della riduzione dei tassi di aborto spontaneo [21]. Questi risultati sembrano correlati ad un miglioramento della sensibilità all'insulina determinata dalla perdita di grasso addominale. Ad oggi, sebbene siano disponibili numerose tipologie di intervento finalizzate alla riduzione del peso corporeo, è difficile raggiungere l'obiettivo prefissato per la scarsa compliance associata a tali trattamento. Inoltre, pochi tra i pazienti che ottengono a breve termine un calo ponderale mantengono stabilmente il peso raggiunto. Tuttavia, le donne in sovrappeso od obese affette da disturbi della fertilità rappresentano una subcategoria di pazienti maggiormente motivate e recettive alle diverse strategie impiegate per la riduzione del peso corporeo. (Figura 2)

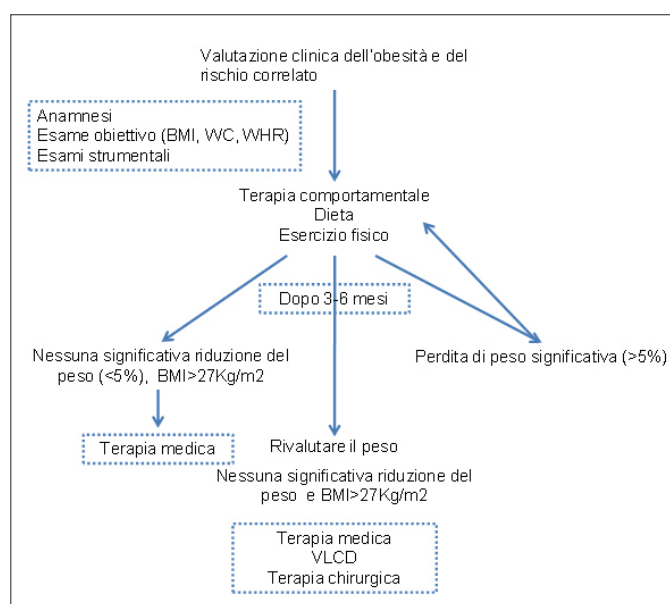


Figura 2. Valutazione del rischio legato all'obesità

COUNSELING PRE-GRAVIDICO

Secondo linee guida internazionali pazienti sovrappeso o obese devono essere scoraggiate ad intraprendere una gravidanza o a iniziare trattamenti per la fertilità senza aver ottenuto prima una perdita di peso. Infatti, l'obesità determina un rischio elevato di outcome riproduttivi sfavorevoli in corso di induzione dell'ovulazione e ART. Inoltre, anche per una donna che ottiene la gravidanza, spontaneamente o dopo trattamenti specifici, il rischio di complicanze materno fetali e di aborto risulta elevato.

Pertanto, le pazienti dovranno essere adeguatamente informate sui rischi che l'obesità presente già al concepimento o durante la gravidanza comporta sia per la madre sia per il nascituro.

Il rischio di aborto, di diabete gestazionale (DMG), di preeclampsia, di tromboembolismo venoso, di induzione al parto, di taglio cesareo, di complicanze anestesologiche, di infezioni della ferita chirurgica in donne in sovrappeso o obese che ottengono spontaneamente una gravidanza è, infatti, significativamente elevato [24]. Inoltre, è stato osservato che il numero

di madri che allatta il neonato al seno dopo il parto è significativamente inferiore in donne che prima della gravidanza erano obese o in sovrappeso rispetto a quelle normopeso [24].

In merito alle complicanze fetali, è stato dimostrato che il rischio di parto pre-termine nelle donne obese è maggiore rispetto a donne normopeso, così come i tassi di anomalie congenite, prematurità, macrosomia e mortalità neonatale risultato sono superiori nelle madri che erano obese già in epoca pre-gravidica. Inoltre, il tessuto adiposo materno cui il feto è esposto in ambiente intrauterino già dal momento del concepimento sembrerebbe aumentare il rischio per il bambino di sviluppare obesità e disturbi metabolici durante la crescita [24].

La donna deve essere informata della possibilità di minimizzare il rischio di complicanze materne e fetali mediante interventi atti a ripristinare il suo normale peso corporeo prima del concepimento [24]. Pertanto, tutte le donne con un BMI > 30 kg/m² devono essere invitate e motivate a perdere peso prima di programmare una gravidanza. Nel caso in cui la donna, consapevole dei rischi per lei ed il feto, voglia comunque avere una gravidanza sarebbe opportuno intraprendere degli interventi finalizzati a contenere i rischi correlati all'obesità in gravidanza.

Nelle donne obese sarà opportuno iniziare una terapia addizionale con acido folico in attesa della gravidanza: in particolare, le linee guida raccomandano la somministrazione di una dose giornaliera di 5mg di acido folico almeno per un mese prima del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza [24].

Indipendentemente dal peso materno il deficit di acido folico è in grado di determinare malformazioni congenite fetali quali difetti del tubo neurale (neural tube-defects, NTDs). Ad oggi, numerosi lavori hanno mostrato come la somministrazione in epoca pre-concezionale di supplementi di acido folico ad alte dosi (almeno 4mg/die) riduce il rischio di NTDs sia nella popolazione generale che in una popolazione a rischio [25]. Linee-guida internazionali, indicano la supplementazione di folati ad alte dosi in donne sovrappeso o obese quale strategia per minimizzare il rischio di NTDs [24].

Una recente meta-analisi su 12 studi di coorte ossessazionali in cui era stata valutato il rischio di NTD in donne sovrappeso, obese e con obesità severa ha dimostrato che le donne con un BMI >25 kg/m² hanno un rischio di NTD significativamente maggiore rispetto alle donne con BMI <25kg/m² [24]. Sembrerebbe, infatti, che a parità di dosi di supplemento di folato con la dieta i livelli sierici di acido folico si mantengano comunque inferiori ai valori misurati in donne con alto BMI [26].

Altro dato rilevante nel counselling pre-gravidico è la costatazione che i livelli sierici di vitamina D in gravidanza sono inversamente proporzionali al BMI e quelli cordonali sono risultati più bassi nei bambini nati da donne obese rispetto a quelli nati da donne non obese [27]. Pertanto, il rischio di complicanze correlate al deficit di vitamina D è maggiore nelle donne che prima del concepimento mostrano obesità rispetto a donne normopeso [27]. Per tale motivo, gli esperti considerano le donne sovrappeso o obese come una categoria a rischio per deficit di vitamina D e raccomandano la somministrazione di supplementi vitaminici (10 µg/die) in donne con BMI ≥30kg/m² sia durante la gravidanza sia durante allattamento [28].

RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO MEDIANTE MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Le modifiche dello stile di vita rappresentano la strategia di prima linea per il miglioramento della fertilità e il contenimento del rischio di complicanze materno-fetali in donne sovrappeso/obese. Diversi interventi sullo stile di vita sono stati proposti: a) interventi dietetici; b) attività fisica; c) trattamento farmacologico; d) terapia chirurgica. (Figura 3)

Strategia di intervento per pazienti in sovrappeso/obesi					
Trattamento	BMI (Kg/m ²)				
	25.0-26.9	27.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	>40
Dieta, attività fisica, terapia comportamentale o tutt'e tre	+	+	+	+	+
Farmacoterapia	-	In pazienti con malattia obesità-correlata	+	+	+
Chirurgia	-	-	-	In pazienti con malattia obesità-correlata	+

Figura 3. Strategia di azione sui pazienti in sovrappeso o francamente obesi

A. Interventi dietetici

La dieta ipocalorica rappresenta il primo step terapeutico nella gestione della paziente sovrappeso o obesa affetta da disturbi della fertilità. Sebbene negli anni siano state proposte varie tipologie di dieta, scarse sono le evidenze a supporto di un regime dietetico piuttosto un altro.

La riduzione del bilancio energetico rappresenta tuttora il criterio fondamentale di un qualsiasi intervento dietetico atto alla perdita di peso. Peraltro, definire l'intervento dietetico considerando il peso iniziale della paziente e le sue abitudini alimentari e di vita aumenta la probabilità di mantenere nel tempo la perdita di peso. Associare inoltre la dieta all'esercizio fisico dà una maggiore probabilità di raggiungimento dell'obiettivo.

Quale dieta?

Una dieta ipocalorica rappresenta più spesso la scelta iniziale nella gestione di una donna in sovrappeso o obesa. Nello specifico una dieta ipocalorica prevede una riduzione dell'intake energetico di 1000-1200 kcal/die.

Si stima che una tale restrizione possa determinare una perdita di peso pari a 0.4-0.9 kg/settimana, con una perdita di peso dell'8-10% del peso iniziale dopo 6 mesi.

Per le donne affette da obesità severa che devono perdere molti chili in poco tempo, una dieta con una maggiore restrizione calorica (very low calorie diet, VLCD) può essere presa in considerazione. Una VLCD prevede un apporto calorico di 400-800 kcal/die e consente una perdita di peso pari a 20 kg in 12 settimane.

La VLCD prevede l'assunzione di dosi maggiori di proteine ad alta qualità e un minore apporto di grassi rispetto alla dieta

ipocalorica. Al fine di evitare deficit di nutrienti essenziali, le pazienti che seguono un regime restrittivo dovranno assumere supplementi di vitamine, minerali e oligoelementi. In aggiunta, l'eccessiva restrizione calorica potrebbe stimolare la lipolisi e la chetogenesi con conseguenti scompensi metabolici. Pertanto, diventa indispensabile il monitoraggio della paziente da parte di uno specialista.

La difficoltà nella gestione della paziente, i rischi a breve e lungo termine correlati all'eccessiva restrizione calorica della dieta e l'assenza di dati che mostrano l'efficacia di tale strategia ai fini del ripristino della fertilità limitano l'impiego di una VLCD nelle donne obese sub-fertili o infertili [29].

Sulla base di tali osservazioni, una dieta ipocalorica moderata rappresenta in termini di rapporto rischio/beneficio la scelta più ragionevole nella gestione di una donna in sovrappeso o obesa.

Linee-guida raccomandano di somministrare una dieta ipocalorica povera di grassi (<30%), ad alto contenuto di carboidrati (55%), ricca in proteine (>25%) e fibre (25 g al di) [30].

Sarebbe opportuno che la paziente aumentasse il consumo di carboidrati poco raffinati e limitasse invece l'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico. Pertanto si dovrebbe consigliare alla paziente di limitare cibi quali il pane bianco o le patate (se ne consigliano non più di due porzioni al giorno) ed aumentare le dosi di legumi, frutta e verdura [31].

Riguardo all'intake lipidico, numerosi lavori hanno dimostrato che un ridotto consumo di grassi consente alla donna di perdere peso e migliorare il suo stato di salute. In particolare, è stato dimostrato che una dieta a basso contenuto di grassi, non associata a restrizione calorica, determinerebbe una perdita di peso sovrapponibile alla dieta ipo-calorica [32]. La donna dovrebbe limitare l'assunzione di grassi insaturi privilegiando i grassi saturi come quelli presenti nell'olio d'oliva. L'assunzione di acidi grassi mono o polinsaturi, inoltre, migliora la sensibilità all'insulina e riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari [33].

Sarebbe, invece, opportuno suggerire alla paziente di assumere alimenti ricchi di grassi Omega 3 (pesce, crostacei, mandorle, noci), poiché agiscono migliorando il profilo lipidico e riducendo il rischio di ipertensione e di malattie cardiovascolari e metaboliche [34], sebbene recenti evidenze hanno dimostrato che, in soggetti insulino-resistenti, dosi eccessive di grassi Omega 3 potrebbero aumentare moderatamente i livelli sierici di glucosio e ridurre la sensibilità all'insulina [35]. Pertanto, in tali pazienti supplementi di Omega 3 vanno somministrati con cautela.

Sebbene una dieta povera di grassi e ricca di carboidrati determina la perdita di peso, migliora il profilo metabolico e la funzione riproduttiva, un crescente interesse hanno suscitato diete ad alto contenuto proteico/povere di carboidrati. La dieta iper-proteica/povera di carboidrati contribuisce in maniera sostanziale alla riduzione del peso corporeo e consente un mantenimento a lungo termine del calo ponderale [36]. La maggiore perdita di peso in corso di una dieta iperproteica è determinata, in parte, dal maggiore effetto saziante delle proteine rispetto ai carboidrati e i grassi, in parte all'azione delle proteine sulla termogenesi indotta dalla dieta stessa. Una dieta iper-proteica, inoltre, preserva la massa magra e determina un miglioramento nella sensibilità all'insulina [24].

Sebbene una dieta iper-proteica determini una maggiore riduzione di peso e grasso addominale rispetto ad una dieta ipo-proteica, non ci sono differenze significative tra i due regimi dietetici se si mantiene lo stesso apporto calorico [37]. Inoltre, non sono stati riscontrati vantaggi significativi riguardo la regolarità mestruale e le modificazioni dell'assetto glico-lipidico nelle donne trattate con una dieta iperproteica.

Numerosi autori hanno dimostrato che outcome riproduttivi favorevoli sono correlati ad un miglioramento della sensibilità insulinica, d'altra parte, un migliore profilo glicemico e una maggiore sensibilità insulinica sembrerebbe determinata dalla restrizione calorica e non dal contenuto proteico della dieta. Un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati sembra in grado di determinare una significativa perdita di peso in un tempo più breve rispetto ad una dieta ad alto contenuto di carboidrati [38]. Di contro, numerosi autori hanno dimostrato che una dieta povera di carboidrati si associa ad alti livelli sierici di colesterolo a bassa densità di lipoproteine (low density lipoprotein, LDL) e acido urico e determina una eccessiva perdita di calcio nelle urine. Pertanto, considerando il rapporto rischio/beneficio, una dieta a basso contenuto di carboidrati non è attualmente raccomandata al fine di migliorare la fertilità in donne sovrappeso-obese.

Recentemente, è stata valutata l'efficacia nel ridurre la massa grassa di interventi dietetici innovativi. In particolare, sono state sperimentate diete che prevedono l'assunzione di cibi con un basso indice glicemico [39]. Tali diete hanno suscitato grande interesse e molti consensi nel mondo scientifico. In particolare, una dieta a basso indice glicemico si basa sulla riduzione nell'intake di carboidrati e assunzione libera di acidi grassi insaturi. La riduzione di carico glicemico proposto potrebbe migliorare il rischio cardiovascolare nella paziente obesa e determinare un'importante perdita di peso per l'effetto saziante dei cibi a basso indice glicemico (glycemic index, GI). Sebbene questo tipo di dieta sia efficace con risultati rilevanti a breve termine, non ci sono studi che ne valutano l'efficacia a lungo termine.

B. Attività fisica

L'attività fisica rappresenta una parte integrante del management dell'obesità. L'esercizio non solo contribuisce ad aumentare la spesa energetica e a ridurre la massa grassa ma previene la perdita di massa magra, migliora la funzione cardiorespiratoria e riduce i rischi cardiovascolari e metabolici.

È difficile, tuttavia, dimostrare l'importanza di un programma di attività fisica come unica terapia dell'obesità, l'esercizio fisico sembra, invece, essere uno strumento utile per sostenere una terapia dietetica [40].

L'attività fisica da consigliare alla paziente in sovrappeso o obesa è l'esercizio di tipo aerobico (passeggiare, salire le scale, andare in bici). Linee-guida internazionali, si trovano d'accordo nel raccomandare per soggetti in sovrappeso o obesi un esercizio di intensità moderata (60-85% della frequenza cardiaca massima) eseguito per 30 minuti al giorno 3 volte a settimana [41]. Tale intervento, consente la perdita di 0.5 kg in un mese. Al contrario, un esercizio di intensità estrema è fortemente sconsigliato.

Il programma aerobico andrebbe disegnato tenendo conto delle prestazioni fisiche della paziente e della presenza di

comorbidità [41]. In particolare, per le donne che non hanno mai praticato un'attività fisica, è consigliato aumentare gradualmente intensità e durata dell'esercizio. Si inizierà con un esercizio fisico a bassa intensità e breve durata (10 minuti al giorno per esempio) con aumento graduale fino ai 30 minuti consigliati [41].

Quando la forza e la forma fisica del paziente saranno migliorate, l'intensità dell'esercizio fisico potrà essere aumentata [41]. Intensificare l'esercizio fisico consente, infatti, di ottimizzare la perdita di peso. Per attività fisica intensa si intende un esercizio condotto per 60 minuti 5 volte a settimana.

L'attività fisica regolarmente condotta non solo consente alla paziente di massimizzare la perdita di peso indotta dalla dieta ma anche di mantenere il calo ponderale stabilmente nel tempo [41]. Attualmente mancano dati chiari sul confronto di un esercizio fisico strutturato e supervisionato con la semplice attività fisica quotidiana condotta liberamente dal paziente.

Un aumento dell'attività fisica, semplicemente camminare a passo svelto, salire le scale risulta efficace nel determinare la perdita di peso. Peraltro, un esercizio condotto a casa regolarmente, anche se non supervisionato, è efficace ed elimina i costi correlati ad un esercizio condotto in una palestra o con la supervisione di un personal trainer.

Recentemente è stato dimostrato che un esercizio fisico strutturato (structured exercise training, SET) che consiste in 30 min al giorno, per 3 volte a settimana, per 24 settimane, ad intensità moderata, sia in grado di garantire un miglioramento della fertilità in maniera sovrapponibile ad un intervento dietetico ipocalorico iperproteico (riduzione dell'intake di 800 kcal al giorno e dieta così composta: 35% proteine, 45% carboidrati e 20% grassi) [42]. I due interventi comportamentali sono risultati sovrapponibili sia nella riduzione del peso corporeo sia nel ripristino della ciclicità ovarica. È stato ipotizzato che attraverso differenti meccanismi d'azione la dieta ipocalorica/iperproteica e l'esercizio fisico consentano il ripristino della fertilità determinando un incremento della sensibilità periferica all'insulina [42].

Dati recenti, hanno dimostrato, inoltre, che l'esercizio fisico non solo rappresenta un'efficace strategia di riduzione del peso nella gestione iniziale della paziente sovrappeso-obesa infertile ma è anche in grado di migliorare la risposta a trattamenti successivi per la fertilità. In particolare, un trattamento combinato di SET condotto per 6 settimane associato a dieta ipocalorica/iperproteica in donne obese con PCOS che erano risultate resistenti al clomifene citrato (CC) migliorano la risposta ovulatoria al trattamento con CC [43].

C. Trattamento farmacologico

L'impiego dei farmaci "anti-obesità" dovrebbe essere relegato ad un sottogruppo specifico di pazienti obese in epoca pre-gravidica o desiderose di prole. Secondo le raccomandazioni della Food and Drugs Administration (FDA), la somministrazione di farmaci per l'obesità deve essere limitato alle pazienti affette da obesità severa (BMI >30 kg/m²) o obesità moderata (BMI >27 kg/m²) in presenza di altri fattori di rischio dopo mancanza di perdita di peso significativa dopo sei mesi di dieta ed esercizio fisico [44].

Il trattamento medico mono-terapico a lungo termine offre dei vantaggi rispetto al non trattamento. Una meta-analisi di studi

clinici condotti al fine di valutare l'efficacia della terapia medica ha dimostrato che donne sottoposte a trattamento farmacologico per 7-48 settimane hanno ottenuto una perdita di peso superiore di 2-4 kg rispetto gruppo controllo [45]. Inoltre, il mantenimento della terapia medica oltre le 48 settimane sembrerebbe garantire una perdita di peso maggiore.

Sebbene alcuni autori abbiano dimostrato che l'associazione di più farmaci anti-obesità determini una maggiore perdita di peso rispetto alla mono-terapia, la poli-chemioterapia correla con un rischio di complicanze così elevato da controindicare l'impiego. Attualmente, in considerazione dei risultati presenti in letteratura sembrerebbe più razionale impiegare il trattamento medico esclusivamente in corso di programmi terapeutici/comportamentali combinati. Un trattamento combinato, farmacoterapia e modifiche dello stile di vita, induce, infatti, una perdita di peso significativamente maggiore rispetto al solo trattamento medico e alla sola dieta, consente di mantenere il peso a lungo termine e di contenere i rischi cardiovascolari e metabolici correlati all'obesità [41].

Prima di intraprendere la terapia medica la paziente dovrà essere bene informata sul trattamento cui verrà sottoposta. Sarà necessario discutere con lei dell'efficacia del farmaco e dei potenziali effetti collaterali che potranno presentarsi in corso del trattamento stesso. Non bisogna nascondere alla paziente, inoltre, l'assenza di dati di sicurezza a lungo termine sull'impiego della terapia con farmaci anti-obesità e sulla possibilità di un effetto rebound alla sospensione del farmaco.

La somministrazione di farmaci anti-obesità è controindicata in gravidanza e ne è raccomandata l'immediata sospensione appena posta diagnosi di gravidanza. I farmaci impiegati nel trattamento dell'obesità vengono generalmente distinti in due categorie in base al loro meccanismo d'azione: un primo gruppo comprende i farmaci anoressizzanti (sibutramina, fenteramina) che agendo a livello del SNC riducono l'appetito; un secondo gruppo è quello dei farmaci inibitori delle lipasi che agiscono a livello gastrointestinale dove riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat). Altri farmaci di recente acquisizione sono gli antagonisti dei cannabinoidi (rimonabant) e medicinali a base di erbe.

I farmaci antiobesità efficaci nella gestione a lungo termine del peso corporeo sono tre: sibutramina, il rimobonant e l'orlistat [45]. Sebbene l'aggiunta di sibutramina o rimobonant alla dieta o all'esercizio fisico consenta una riduzione significativa del peso corporeo e delle complicanze cardiovascolari e metaboliche, la somministrazione di tali farmaci non è raccomandata nel trattamento di donne che desiderano una gravidanza. Di contro, l'impiego di orlistat in donne obese con disturbi della fertilità è risultata efficace e sicura.

L'orlistat, un inibitore della lipasi pancreatica, agisce a livello intestinale riducendo di circa il 30% l'assorbimento dei grassi [45]. Tuttavia, il trattamento con orlistat (120 mg ai pasti) riduce anche l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili quali la vitamina D. Pertanto, in corso di trattamento con orlistat si raccomanda la somministrazione di supplementi multivitaminici contenenti vitamina D e, al fine di garantirne l'assorbimento, il supplemento va assunto almeno due ore prima o dopo il farmaco.

Nelle pazienti con PCOS è stato osservato come la somministrazione di orlistat consenta una perdita di peso superiore

rispetto a interventi dietetici o attività fisica da soli. Numerosi autori hanno dimostrato che il farmaco migliora la sensibilità periferica all'insulina e riduce i livelli sierici di androgeni [46, 47]. Tuttavia, mancano dati che confermino l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel migliorare la fertilità in cicli spontanei e/o in corso di trattamenti specifici di procreazione medicalmente assistita.

Manifestazioni gastrointestinali rappresentano effetti collaterali comunemente osservati durante il trattamento. La terapia con orlistat è controindicata nei pazienti affetti da sindromi da malassorbimento cronico e colestasi.

Controversa appare, invece, la somministrazione di agenti insulino-sensibilizzanti come farmaci per ridurre il peso corporeo. Nelle donne obese con PCOS un trattamento con metformina, tioglitazone e D-chiro-insotolo determina una riduzione dell'iperinsulinemia e dell'iperandrogenismo [47].

Una recente meta-analisi ha dimostrato che le donne sottoposte a trattamento con metformina presentano una riduzione del BMI maggiore rispetto alle donne sottoposte a trattamento con placebo [48]. La somministrazione del biguanide anche in corso di trattamenti di induzione dell'ovulazione combinati (metformina+placebo; metformina+CC) è correlata con una perdita di peso superiore rispetto al trattamento con placebo o CC senza metformina [49].

Sebbene la metformina sia risultata efficace nel ridurre il peso corporeo anche in corso di trattamenti di breve durata e a basse dosi (<1500 mg/die), dati recenti hanno dimostrato che un trattamento con metformina a dosi maggiori per un tempo più lungo sarebbe più efficace nel determinare una riduzione del BMI rispetto ad un trattamento a breve termine [48]. In particolare, una meta-analisi condotta su 14 randomizzati ha dimostrato che un trattamento di almeno 8 settimane con metformina ad alte dosi (≥ 1500 mg/die) in donne obese affette da PCOS determina una riduzione più pronunciata del BMI rispetto al placebo [48].

Negli anni numerosi autori hanno studiato l'effetto aggiuntivo della metformina nelle pazienti affette da PCOS che già seguivano un programma di variazione dello stile di vita. I risultati appaiono controversi. L'aggiunta di metformina ad una dieta a basso contenuto calorico sembrerebbe più efficace nel ridurre il peso corporeo, il BMI ed il grasso viscerale rispetto al placebo. Un altro studio [50] condotto su pazienti obese affette da PCOS ha confermato che la combinazione di metformina e modifiche dello stile di vita è più efficace in termini di riduzione dei livelli sierici di androgeni e del peso corporeo rispetto a programmi di modifiche dello stile di vita e placebo. Non è stata, invece, riportata alcuna differenza riguardo il tasso di ovulazione tra i due regimi terapeutici [50].

Un altro studio randomizzato controllato (randomized controller trial, RCT) [22] ha valutato la somministrazione di metformina (850 mg per 2 volte/die) insieme alle variazioni sullo stile di vita in donne obese con PCOS e non ha rilevato miglioramenti significativi sul peso corporeo o sulla frequenza dei cicli mestruali. Le pazienti trattate con metformina perdevano il doppio del peso rispetto al gruppo che assumeva placebo e presentavano una significativa differenza nella riduzione della WC. Inoltre, i risultati ottenuti suggeriscono che la terapia con metformina potrebbe favorire una modesta perdita di peso ed una riduzione del grasso viscerale, soprattutto se

combinata ad una dieta ipocalorica, ma alcuni di questi effetti potrebbero essere dose-correlati [22, 50].

Di contro, è stato recentemente dimostrato che un trattamento combinato dieta e metformina non consente una riduzione del BMI maggiore rispetto alla sola dieta [48]. Tale risultato potrebbe essere correlato alla scarsa adesione a programmi di modifiche dello stile di vita da parte delle pazienti sottoposte a terapia farmacologica indicando, pertanto, che il trattamento con metformina non ha un ulteriore effetto sulla perdita di peso nei pazienti sottoposti ad interventi dietetici.

Una recente metanalisi ha comparato l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine con metformina vs. tiazolidinedioni nelle donne infertili con PCOS. È stato osservato come, sebbene i due trattamenti siano sovrapponibili per il tasso di ovulazione e di gravidanza, per sensibilità all'insulina e profilo ormonale, nel trattamento a lungo termine (sei mesi) la metformina, rispetto ai tiazolidinedioni, induce una maggiore riduzione dei livelli di trigliceridi e del BMI [51].

In conclusione, sulla base dei dati attuali, la metformina risulta avere un effetto marginale sulla perdita di peso quando somministrata in mono-terapia. Pertanto, considerando la mancanza di un'evidenza clinica circa l'efficacia della metformina quale farmaco anti-obesità, sarebbe opportuno limitarne l'impiego al fine di ottenere una perdita di peso corporeo nella paziente obesa. D'altra parte, la variazione dello stile di vita rimane il trattamento basilare per la perdita di peso nelle pazienti obese (o in sovrappeso) affette o non da PCOS, anche se la metformina in co-trattamento potrebbe migliorarne l'efficacia.

D. Terapia chirurgica

Secondo le attuali linee guida, la chirurgia bariatrica rappresenta una valida strategia di trattamento dell'obesità in donne con un BMI ≥ 40 kg/m² o BMI >35 kg/m² in presenza di comorbidità associate, inoltre, la chirurgia bariatrica dovrebbe sempre essere presa in considerazione per pazienti con BMI ≥ 50 kg/m² [52].

Sebbene siano disponibili diverse procedure chirurgiche per il trattamento dell'obesità, tutte presentano un obiettivo univoco, ossia ridurre la capacità gastrica e conseguentemente il senso di fame. Il risultato sarà un minore apporto calorico giornaliero con riduzione del grasso corporeo.

Il bendaggio gastrico restringibile per via laparoscopica (laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB), consiste nell'apposizione di una benderella in silicone posta nella porzione superiore dello stomaco così da restringere il lume gastrico e limitare conseguentemente il volume di cibo che può essere ingerito. Inoltre, tale restringimento determina una ridotta sensazione di fame e un precoce senso di sazietà dopo i pasti [53]. Tuttavia, l'allentamento della benderella, l'erosione o l'infezione della ferita sono complicanze abbastanza comuni a seguito di un LAGB, sebbene il tasso totale di complicanze associate alla chirurgia bariatrica mediante approccio laparoscopico è minimo risultando, in centri ultra-specialistici, sovrapponibile a quello di una colecistectomia laparoscopica [53].

La gastroplastica mediante bende verticali (vertical banded gastroplasty, VBG) è una procedura in cui il restringimento mediante staples riduce il lume dello stomaco.

Nelle procedure in cui è previsto l'impiego di bypass gastrico su ansa a Y alla Roux (roux-en-Y gastric bypass, RYGB), un

piccolo pouch gastrico è isolato dal resto dello stomaco così che lo stesso si svuoti direttamente nella porzione terminale del duodeno. Anche tale procedura riduce il senso di fame ed offre una sazietà precoce. Possibili complicanze sono la deiscenza dell'anastomosi con possibile peritonite, trombosi venosa profonda (TVP) e ernie interne.

Il VBG e gli interventi di bypass gastro-duodenali non si associano a fenomeni di malassorbimento. Contrariamente, fenomeni di malassorbimento sono frequenti dopo interventi di derivazione bilio-pancreatica (biliopancreatic diversion, BPD) e bilio-pancreatico-duodenale (duodenal switch, DS). Tali procedure, infatti, alterano il transito dei nutrienti attraverso l'intestino tenue. Steatorrea, malnutrizione proteica, deiscenza dell'anastomosi, TVP e ernia interne sono altre possibili complicanze legate all'intervento.

Ad oggi, non esiste ancora un'unica linea di pensiero riguardo gli effetti sulla fertilità e sugli outcome ostetrici della perdita di peso mediante chirurgia bariatrica.

In una popolazione di donne affette da PCOS il trattamento chirurgico è risultato efficace nel migliorare la fertilità. In particolare, la chirurgia aumenta il tasso di ovulazioni, riduce l'irsutismo, modifica il profilo ormonale e migliora la sensibilità all'insulina [53]. Inoltre, le pazienti trattate ottengono benefici anche in termini di attività sessuale e libido.

Dall'analisi di una serie di casi clinici è stato osservato un miglioramento nella capacità di concepire dopo chirurgia bariatrica sia per pazienti sottoposti a LAGB sia per quelli sottoposti a BPD [54]. Tuttavia, non esistono al momento studi che dimostrino inequivocabilmente l'efficacia della chirurgia bariatrica in termini riproduttivi. Non sono disponibili, inoltre, risultati chiari riguardo il ruolo della chirurgia bariatrica nel ridurre il tasso di abortività spontanea nelle donne obese [54].

Recentemente una meta-analisi, valutando l'impatto della chirurgia bariatrica sugli outcome materni e ostetrici, ha dimostrato che in donne obese il trattamento chirurgico è correlato ad un miglioramento della fertilità [55]. Una revisione successiva dei dati ha mostrato che anche le complicanze ostetriche materno-fetali risultano significativamente ridotte nelle donne sottoposte a trattamento chirurgico rispetto a pazienti obese non trattate [56]. Nelle donne obese sottoposte a trattamento chirurgico è stato dimostrato un aumento del tasso di gravidanza e una riduzione delle complicanze materno-fetali rispetto a donne obese non trattate. Nello specifico, il tasso di gravidanze e di complicanze ostetriche dopo il trattamento sono risultati sovrapponibili a quelli della popolazione generale [57].

Sebbene tali risultati sembrino incoraggianti, il trattamento chirurgico nelle donne obese sub-fertili o infertili che desiderano una gravidanza deve essere impiegato con cautela. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia bariatrica è stata osservata infatti una maggiore incidenza di riduzione della crescita fetale (intra uterine growth restriction, IUGR) [54]. In particolare per le pazienti che ottengono una gravidanza subito dopo l'intervento, deficit nutrizionali correlati al malassorbimento potrebbero essere responsabili di disturbi dello sviluppo e della crescita fetale [56].

Un ampio studio di popolazione su 159.210 donne ha mostrato come le 298 donne sottoposte precedentemente a procedura bariatrica presentavano un tasso di parto cesareo, rottura prematura delle membrane, induzione al parto e macrosomia fetale maggiori [58].

Sembrerebbe, inoltre, che il tasso di complicanze ostetriche e neonatali sia minore nelle donne obese sottoposte a LAGB rispetto ad altra chirurgia. In particolare, nelle donne trattate con LAGB è stata dimostrata una minore incidenza di DMG, ipertensione indotta da gravidanza, pre-eclampsia, parto cesareo e parto vaginale assistito rispetto al gruppo controllo [59], mentre il tasso di parti spontanei è significativamente maggiore nelle donne sottoposte a LAGB [59].

In letteratura, mancano dati che valutano l'efficacia della chirurgia bariatrica con bypass nel ridurre il rischio di complicanze correlate alla gravidanza. Sebbene non sembrerebbero esserci variazioni nel tasso di DMG, ipertensione indotta dalla gravidanza, parto cesareo in donne sottoposte a bypass gastrico rispetto a donne obese non trattate, i risultati non appaiono del tutto chiari.

Sebbene la VBG, LAGB e RYGB non rappresentino per definizione procedure correlate a malassorbimento, potrebbero comportare una riduzione dell'assorbimento di vitamine. Per tale motivo tutte le donne sottoposte a sudette procedure dovranno assumere supplementi vitaminici non solo durante la gravidanza ma per tutta vita. Al fine di evitare deficit nutrizionali materni e fetali si raccomanda di evitare la gravidanza nel primo anno dopo il trattamento. Infatti, questo rappresenta il periodo in cui si avrà la maggiore perdita di peso e il maggior rischio di malassorbimento. Pertanto, si consiglia sempre l'impiego di contraccettivi orali nel periodo post-operatorio. Inoltre, complicanze chirurgiche, quali deiscenza della sutura e allentamento della benderella gastrica, non sono infrequenti durante la gravidanza pertanto è indicato attendere almeno un anno prima del concepimento.

Dati recenti hanno dimostrato che, sebbene la maggior parte delle donne sottoposte a trattamento chirurgico presenti una riduzione del peso corporeo, il loro BMI non viene riportato nel range di normalità. In particolare, nelle donne affette da PCOS la terapia chirurgia determina una riduzione dei livelli sierici di insulina. Pertanto, la chirurgia bariatrica sembrerebbe migliorare la fertilità e consentire il ripristino dell'ovulazione attraverso un meccanismo insulino-dipendente.

In sintesi, il trattamento chirurgico rappresenta una valida alternativa per il trattamento dell'obesità in donne infertili affette da obesità severa o moderata in presenza di altri fattori di rischio. L'obiettivo del trattamento consiste nel ridurre il peso corporeo, migliorare le condizioni generali di salute della paziente, aumentare la probabilità di concepimento spontaneo e ridurre il rischio di complicanze ostetriche materno-fetali.

MANAGEMENT DELLA PAZIENTE INFERTILE OBESA

La fertilità di donne sovrappeso ed obese risulta ridotta rispetto a donne con peso corporeo normale sia in corso di cicli naturali sia in corso di trattamenti per la fertilità [6]. Dopo una moderata perdita di peso il 90% delle donne anovulatorie ottengono un ripristino della regolare attività ovarica e il 45% di esse avranno una gravidanza spontanea. Il resto delle pazienti richiede trattamenti specifici per l'infertilità.

Diversi studi [51, 60] sono stati condotti al fine di valutare gli effetti che sovrappeso e obesità hanno sulla risposta ovarica all'induzione dell'ovulazione e sugli outcome riproduttivi in corso di ART: dai risultati ottenuti sembrerebbe che sovrappeso e obesità possano influenzare negativamente la risposta ovarica sia a trattamenti per l'induzione della monovulazione sia a quelli per l'induzione della superovulazione. Infine, non è da trascurare l'effetto dell'obesità sulla compliance ai rapporti programmati in corso di programmi di induzione dell'ovulazione [61].

Poiché la riduzione del peso corporeo, ottenuta in maniera graduale e mantenuta nel tempo, sembra poter migliorare la risposta ai trattamenti per la fertilità, tutte le donne che hanno problemi di sovrappeso ed obesità dovrebbero ottenere una perdita di peso prima di essere sottoposte a dette terapie.

Sulla base di tali osservazioni, linee guida internazionali [52, 62] raccomandano di sottoporre a trattamenti per la fertilità esclusivamente donne con BMI normale [62]. In particolare, secondo linee guida NICE è auspicabile che la donna raggiunga un BMI <29 kg/m² prima di sottoporsi a qualsiasi trattamento per la fertilità. La British Fertility Society (BSF), raccomanda che il trattamento sia rinviato finché la donna non raggiunga un BMI <35 kg/m². Tuttavia, un BMI ≤30 kg/m² sarebbe auspicabile nelle donne sotto i 37 anni con FSH normale [62]. Sebbene esistano tali indicazioni, spesso le cliniche per il trattamento dell'infertilità impiegano delle linee guida interne offrendo pertanto trattamenti per la fertilità anche a donne obese.

Molti autori ritengono inappropriato l'impiego del BMI come unico criterio di selezione per regolare l'accesso della paziente ai trattamenti per la fertilità. Le ragioni sono molteplici. In primo luogo, poiché la prevalenza dell'obesità è in crescente aumento e negare trattamenti per la fertilità a donne sovrappeso e obese significherebbe escludere dal trattamento più della metà della popolazione femminile. In secondo luogo, interventi atti a normalizzare il peso sono spesso inefficaci. In terzo luogo, valori soglia indicati per il BMI hanno scarso valore scientifico e predittivo, infatti, i dati che dimostrano la stretta correlazione tra BMI e scarsa risposta ai trattamenti per la fertilità non vengono quasi mai normalizzati per età della paziente.

Considerando che le donne ricorrono ad un trattamento per la fertilità ad un'età sempre più avanzata e che l'effetto del BMI sulla risposta ovarica è strettamente correlato all'età, sembra poco realistico pensare di impiegare il BMI come unico criterio restrittivo per regolare l'accesso ai centri di trattamento per la fertilità [62]. Il tentativo degli esperti di indicare valori di BMI diversi per fascia d'età riflette l'esigenza di disporre di linee guida più flessibili e realizzabili nella pratica clinica.

COUNSELING PRE-GRAVIDICO

Considerando che l'eccesso di peso è correlato ad una riduzione della fertilità ma anche ad una maggior rischio di complicanze materno-fetali, come già sottolineato precedentemente, linee-guida internazionali raccomandano di invitare pazienti sovrappeso od obese ad intraprendere una gravidanza o a sottoporsi a trattamenti per la fertilità solo dopo aver raggiunto un BMI ottimale [24]. Le pazienti dovranno essere informate dei rischi che l'obesità presente al concepimento e durante la gravidanza comporta per la madre (aborto, diabete gestazionale, pre-eclampsia, tromboembolismo venoso, taglio cesareo) ed il feto (anomalie congenite, prematurità, macrosomia). Di contro, la donna dovrà essere consapevole che riportare il suo peso a valori normali consente di minimizzare

il rischio di complicanze [24].

Come già detto sopra, nel caso in cui la donna decida di sottoporsi a trattamenti per la fertilità senza aver raggiunto il peso ideale sarà indicato invitare la paziente ad iniziare l'assunzione di acido folico e supplementi di vitamina D [24].

PAZIENTI SOTTOPOSTE A INDUZIONE DELL'OVULAZIONE SEMPLICE

Ad oggi, gli effetti dell'obesità sulla risposta all'induzione dell'ovulazione semplice non sono ancora del tutto chiari. I primi dati che valutano l'effetto del peso corporeo sulla risposta ai trattamenti per l'induzione dell'ovulazione semplice risalgono alla fine degli anni '90, quando Imani et al. [63, 64] per primi studiarono la risposta al CC in pazienti obese infertili. I tassi di ovulazione tra le sotto popolazioni di pazienti suddivise in base al BMI risultavano comparabili [64], mentre i tassi di gravidanza erano significativamente e negativamente influenzati dalla presenza di obesità [63].

Studi successivi [65] di comparazione tra terapie per l'induzione della monovulazione hanno mostrato un effetto benefico del basso BMI sulla risposta al trattamento con CC. Una subanalisi [66] di uno studio prospettico su pazienti PCOS infertili non precedentemente trattate [67] ha chiaramente mostrato il ruolo centrale del peso corporeo sulla risposta al CC. Le donne che ovulavano e quelle che ottenevano una gravidanza sotto trattamento erano quelle con BMI più basso rispetto a donne che non rispondevano alla terapia. Più recentemente è stato costruito un modello predittivo di successo terapeutico in termini di ovulazione, concepimento, gravidanza e nati-vivi in donne affette da PCOS e sottoposte ad induzione dell'ovulazione con CC [68]. Come atteso, il BMI, insieme ad altri fattori, quali l'età e la durata dell'infertilità, è rientrato nel modello predittivo di risposta al trattamento mostrando che donne con un BMI <30 kg/m² avevano una maggiore probabilità di successo rispetto a donne con BMI ≥ 35 kg/m² [67].

Dati apparentemente controversi emergono dall'analisi dell'effetto del peso corporeo sulla risposta al trattamento con metformina. Il primo studio, condotto su pazienti affette da PCOS e trattate con metformina alla dose di 1500 mg al giorno per sei mesi, suggeriva che tale farmaco fosse più efficace in pazienti non-obese rispetto a quelle obese [68]. Al contrario, studi successivi [66, 69] erano concordi nell'affermare l'effetto positivo del basso BMI sulla risposta riproduttiva al trattamento con metformina. In realtà, le evidenze disponibili sono inficiate da bias correlati a sovra- o sotto-trattamento; infatti, mancano totalmente studi di dose-finding che possano dare un'indicazione precisa al dosaggio ed al protocollo di metformina da utilizzare, considerando anche il BMI del soggetto.

In un recente studio [47], la metformina è stata comparata al trattamento con orlistat in una popolazione di donne obese anovulatorie, riportando tassi di ovulazione comparabili probabilmente mediati dalla perdita di peso, risultata anch'essa simile nei due gruppi di trattamento.

PAZIENTI SOTTOPOSTE AD INDUZIONE DELL'OVULAZIONE MULTIPLA

Risultati non ottimali in corso di trattamento di induzione dell'ovulazione multipla con gonadotropine sono stati riportati in donne obese e sono stati correlati alla

presenza dell'obesità stessa e dell'insulino-resistenza ad essa correlata. Le donne con elevato BMI richiedono maggiore durata del trattamento e dosi più elevate di gonadotropine, inoltre, in tali pazienti è stato osservato un tasso di ovulazione minore ed un rischio di cancellazione dei cicli maggiore rispetto alla popolazione non obesa [60]. Tuttavia, nella popolazione di donne obese, a fronte delle maggiori dosi di gonadotropine richieste, non si sono rilevate differenze nel tasso di ovulazione e di gravidanza, così come nel tasso di fertilizzazione e nel numero medio di follicoli maturi nel corso di induzione della superovulazione e successiva inseminazione intrauterina (intra-uterine insemination, IUI) [70].

Anche per quanto riguarda l'induzione della superovulazione in cicli di IVF, è stato dimostrato come sovrappeso ed obesità agiscano negativamente su ogni singolo outcome riproduttivo. Le donne sovrappeso od obese sottoposte a stimolazione ovarica per IVF richiedono dosi maggiori di gonadotropine e presentano un rischio maggiore di scarsa risposta ovarica al trattamento [70]. Inoltre, le dosi di gonadotropine richieste sono maggiori nelle donne obese anche rispetto a quelle in sovrappeso [60]. In confronto a donne con peso corporeo normale, i tassi di cicli cancellati [60] e di scarsa risposta ovarica [70] sono maggiori nelle donne obese. Una recente meta-analisi ha dimostrato che il rischio di OHSS non risulta aumentato in maniera significativa in presenza di obesità, tuttavia, tali conclusioni non sono definitive vista la paucità degli studi analizzati [60].

Nelle donne con BMI elevato, sono state, inoltre, osservate alterazioni qualitative e quantitative degli ovociti. Il numero di oociti prelevato è significativamente ridotto in donne in sovrappeso rispetto a donne normopeso ed il numero di ovociti maturi e fecondati ottenuti in corso di ART è minore in donne obese/sovrappeso [70]. Peraltro, è stato osservato che il peso in eccesso correla con un ridotto tasso di fertilizzazione. Non è ancora chiaro l'effetto dell'obesità sulla qualità embrionaria.

L'obesità sembrerebbe determinare anche un minore tasso di impianto e di gravidanza in donne sottoposte a cicli di IVF [71]. Ad oggi, però, sono necessari ulteriori studi che confermino tali risultati.

Infine, i dati che riportano un aumentato rischio di aborto dopo IVF e ovodonazione nelle donne in sovrappeso o obese sembrano, indirettamente, dimostrare la compromissione della follicolo genesi e/o della scarsa qualità ovocitaria e l'alterata recettività endometriale in donne con BMI elevato [71].

Gli outcomes riproduttivi in corso di trattamento con gonadotropine nelle donne affette da infertilità anovulatoria sembrano strettamente correlate a età, BMI, numero di follicoli evidenziati mediante ecografia, livelli di steroidi sessuali e sensibilità insulinica.

Sembrerebbe esistere una stretta correlazione tra BMI e dosi di gonadotropine impiegate, il tasso di cancellazione dei cicli e di ovulazione. Come precedentemente accennato, infatti, donne con un BMI elevato sottoposte ad induzione dell'ovulazione con gonadotropine richiedono dosi maggiori di gonadotropine e una maggiore durata del trattamento. A riguardo, una meta-analisi che aveva l'obiettivo di valutare l'effetto del peso corporeo sulla risposta ovarica ai trattamenti con gonadotropine ha dimostrato che le dosi di gonadotropine richieste erano tre volte superiori nelle pazienti sovrappeso o obese rispetto a quel-

le normopeso [70]. Le pazienti con elevato BMI presentano, inoltre, un numero elevato di follicoli antrali e, al contrario, un numero ridotto di follicoli di media e grande dimensione [72]. Sulla base dei dati presenti in letteratura, è possibile affermare che una riduzione del peso potrebbe ridurre le dosi di gonadotropine richieste e la durata del trattamento [72] migliorando conseguentemente la risposta ovarica alle gonadotropine in termini di tasso di ovulazione e di gravidanza. Sebbene il meccanismo patogenetico non sia ancora del tutto noto, la migliore sensibilità all'insulina e la normalizzazione del metabolismo degli androgeni indotta dalla perdita di peso sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nel migliorare la risposta ovarica alle gonadotropine e nel ridurre le complicanze correlate al trattamento. Considerando che l'insulina esercita un ruolo essenziale nel regolare la normale funzione ovarica e che la resistenza all'insulina sembrerebbe il fattore determinante nella patogenesi dell'infertilità in donne obese e affette da PCOS, si ritiene che in queste stesse donne la somministrazione di farmaci insulino-sensibilizzanti, quali la metformina, potrebbe avere un effetto benefico. La metformina, potrebbe pertanto non solo ripristinare la ciclicità ovarica ma anche migliorare la risposta ovarica ad altri farmaci impiegati nel trattamento dell'infertilità [73].

Una meta-analisi [74], che aveva lo scopo di valutare gli effetti clinici e riproduttivi della somministrazione di metformina in pazienti con PCOS obese e non obese trattate con gonadotropine per l'induzione dell'ovulazione semplice, ha dimostrato che la metformina ha un importante effetto sulla risposta ovarica, riducendo significativamente la durata dei protocolli di stimolazione, la dose di gonadotropine utilizzate, i livelli sierici di E2 nel giorno della maturazione ovarica. Tuttavia, non sono stati riscontrati effetti significativi della somministrazione di metformina sul tasso di ovulazione, di gravidanza e di nati-vivi [74]. Risultati simili sono stati ottenuti anche in cicli di IVF. Infatti, in donne trattate con metformina è stata osservata una riduzione significativa delle dosi di gonadotropine usate nonché del rischio di OHSS, senza alcun effetto sugli outcome clinici [75].

In un ulteriore RCT, è stato confermato che la metformina somministrata in pre e co-trattamento in pazienti non obese che ricevono gonadotropine in cicli di COS seguita da rapporti mirati o inseminazione intrauterina, ha indotto uno sviluppo follicolare più fisiologico riducendo lo sviluppo follicolare multiplo [76].

Di recente, uno studio retrospettivo condotto su ampia popolazione di donne infertili affette da PCOS che erano state trattate con gonadotropine in corso di stimolazione ovarica per cicli di IVF e non IVF [77], ha confermato i risultati ottenuti dal un precedente studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su giovani donne normopeso insulino-resistenti affette da PCOS sottoposte a trattamento con gonadotropine in corso di stimolazione ovarica per cicli non-IVF [76]. Le donne sottoposte a trattamento con metformina somministrata in pre e/o co-trattamento con gonadotropine richiedevano una maggiore durata del trattamento e dosi più elevate di gonadotropine rispetto ai controlli. Il numero di follicoli dominanti al giorno dell'ovulazione e i livelli di E2 risultano significativamente più bassi nelle pazienti che assumono la metformina. Una sub-analisi dei dati relativi ai due gruppi ha evidenziato, inoltre, come il BMI, l'età e i livelli basali di FSH possano predire il tasso di cancellazione dei cicli in pazienti sottoposte a trattamento con gonadotropine e metformina in pre- e co-

trattamento.

Sebbene l'esatto meccanismo alla base di questi effetti non sia noto, si ritiene che effetti sistemici e locali siano coinvolti [78, 79]. La metformina, infatti, riduce l'iperandrogenismo ovarico e l'insulino-resistenza, fenomeni potenzialmente coinvolti nella eccessiva risposta ovarica alle gonadotropine, tipica delle pazienti affette da PCOS.

Tuttavia, la riserva ovarica, determinata attraverso i livelli basali di FSH, è stato il principale fattore che influenza il tasso di annullamento del ciclo in pazienti sottoposti a stimolazione ovarica con gonadotropine. Pertanto, nelle pazienti con una scarsa riserva ovarica, la metformina ha influenzato in modo significativo la risposta alle stimolazioni ovariche aumentando il rischio di cancellazione dei cicli per scarsa risposta. Al contrario, nelle pazienti con buona riserva ovarica, la metformina, modulando la sensibilità insulinica e l'iperandrogenismo, ha determinato una riduzione del tasso di cicli cancellati per alto rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS).

In conclusione, in pazienti infertili affette da PCOS sottoposte a stimolazione ovarica con gonadotropine l'impiego di metformina potrebbe modulare la risposta ovarica alla stimolazione in cicli di IVF. Questo effetto può essere beneficio o dannoso in relazione alla riserva ovarica e le caratteristiche dei pazienti.

Sulla base di tali osservazioni, un ulteriore studio prospettico randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'efficacia della metformina nel migliorare la risposta ovarica alle gonadotropine in pazienti affette PCOS con scarsa riserva ovarica (età >35 anni; elevati livelli di FSH) sottoposte a stimolazione ovarica per programmi di IVF. In particolare è stato osservato che, in donne affette da PCOS e con scarsa riserva ovarica, il trattamento con metformina in corso di stimolazione ovarica con gonadotropine correla con una scarsa risposta al trattamento. Si ritiene opportuno pertanto che donne con scarsa riserva ovarica interrompano l'assunzione di metformina prima di sottoporsi a trattamenti di iperstimolazione ovarica controllata per i cicli di IVF [80].

Risulta chiaro dalla letteratura che le donne obese o affette da PCOS presentano un alto rischio di cicli cancellati per OHSS [81]. Un recente studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha cercato di valutare se la somministrazione di metformina riduce l'incidenza di OHSS in pazienti infertili affette da PCOS che ricevono gonadotropine per cicli di IVF [82].

Il tasso di OHSS e cicli cancellati è risultato significativamente ridotto in corso di trattamento con metformina (500 mg, 3 volte al giorno). Le pazienti trattate con metformina inoltre richiedevano maggiore durata del trattamento di stimolazione e dosi più elevate di gonadotropine rispetto alle pazienti trattate con placebo. Al contrario, i livelli di picco E2 erano significativamente ridotti.

In considerazione di tali risultati, nelle pazienti con PCOS che ricevono gonadotropine per i programmi di fecondazione in vitro o a rischio elevato di OHSS, la somministrazione di metformina riduce l'incidenza di OHSS e regola la risposta ovarica al trattamento di stimolazione ovarica.

In conclusione, sebbene la perdita di peso sembra poter migliorare la risposta a trattamenti per la fertilità aumentando il tasso di fecondazione e di gravidanza e ridurre i rischi in ter-

mini di cancellazione del ciclo e OHSS, la decisione di rinviare il trattamento per consentire la perdita di peso dovrà tenere conto dell'età della paziente. In particolare, nelle donne con età ≥ 36 anni l'effetto negativo del BMI sulla risposta ovarica al trattamento per la fertilità diventa meno influente rispetto al

fattore età. Sulla base di tali osservazioni, per le donne obese e sovrappeso che non possono rinviare il trattamento in attesa di raggiungere un BMI ottimale, strategie alternative potrebbero essere considerate al fine di migliorare la probabilità di successo.

KEY POINTS

- » Donne in sovrappeso o obese presentano un maggior rischio di disfunzioni mestruali e infertilità anovulatoria. La presenza di sovrappeso e obesità in gravidanza aumenta il rischio di complicanze ostetriche e neonatali.
- » Un counselling pregravidico è essenziale per la donna con BMI elevato al fine di informare la paziente non solo sulle complicanze cardiovascolari e metaboliche correlate al peso ma anche del rischio di complicanze ostetriche e neonatali.
- » Il BMI rappresenta un fattore limitante l'accesso alle cure per la fertilità. la perdita di peso sembra poter migliorare la risposta a trattamenti per la fertilità aumentando il tasso di fertilizzazione e gravidanza e riducendo i rischi in termini di cancellazione del ciclo. Si raccomanda che il trattamento per il ripristino della fertilità sia rinviato fino a quando la donna non raggiunga un BMI < 35 kg/m². Un BMI ≤ 30 kg/m² è preferibile nelle donne sotto i 37 anni con FSH normale.
- » La perdita di peso migliora la fertilità in cicli spontanei e migliora la risposta a trattamenti per la infertilità.
- » Interventi sullo stile di vita mediante un regime dietetico ipo-calorico ed esercizio fisico rappresentano la strategia di prima linea nel trattamento della paziente infertile con obesità o sovrappeso.
- » Supplementi di acido folico e vitamina D dovranno essere somministrati a donne in sovrappeso o obese che cercano una gravidanza spontaneamente o che si sottopongono a trattamenti specifici per la fertilità.
- » Un terapia medica è consigliata solo in pazienti in cui dieta e attività fisica sono risultati inefficaci ed in combinazione a quest'ultime.
- » La metformina in associazione a dieta ipocalorica consente una perdita di peso maggiore al solo trattamento dietetico nelle pazienti con PCOS. La metformina, inoltre, è in grado di per sé di ripristinare la ciclicità ovarica e migliorare la fertilità.
- » La scarsità di dati di efficacia e sicurezza limita l'impiego di farmaci anti-obesità in pazienti che desiderano una gravidanza.
- » In pazienti con BMI > 40 kg/m² la chirurgia bariatrica rappresenta una strategia efficace per perdere peso e ridurre la morbidità obesità correlata.

{BIBLIOGRAFIA}

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight 2010. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/> 2010
2. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-177
3. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010;140:347-364.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:219-231.
5. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1934;1-3
6. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1321
7. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1086-1091
8. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue—an update. *Horm Metab Res* 2007;39:314-321
9. Mioni R, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Granzotto M, Mozzanega B, Maffei P, Martini C, Blandamura S, Siculo N, Vettor R. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4089-4096
10. Mozzanega B, Mioni R, Granzotto M, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Siculo N, Marchesoni D, Vettor R. Obesity reduces the expression of GLUT4 in the endometrium of normoinsulinemic women affected by the polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2004;1034:364-374
11. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinol* 2008;149:2646-2656
12. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schrager S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2011;24:75-85
13. Srikanthan P, Seeman TE, Karlamangla AS. Waist-hip-ratio as a predictor of all-cause mortality in high-functioning older adults. *Ann Epidemiol*. 2009;19:724-31
14. Ferriman D and Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447

15. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993;95:309-314
16. Armellini F, Zamboni M, Harris T, Micciolo R, Bosello O. Sagittal diameter minus subcutaneous thickness. An easy-to-obtain parameter that improves visceral fat prediction. *Obes Res* 1997;5:315-320
17. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume. Koda M, Senda M, Kamba M, Kimura K, Murawaki Y. *Abdom Imaging* 2007;32:387-392
18. Palomba S, Zupi E, Russo T, Oppedisano R, Manguso F, Falbo A, Tolino A, Mattei A, Mastrantonio P, Zullo F. Presurgical assessment of intraabdominal visceral fat in obese patients with early-stage endometrial cancer treated with laparoscopic approach: relationships with early laparotomic conversions. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:195-201
19. Lamvu G, Zolnoun D, Bogges J, Steege JF. Obesity: physiologic changes and challenges during laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:669-674
20. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tykavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:984-993
21. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505
22. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH and Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, doubleblind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-89
23. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-1159
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top Guideline. CMAE/RCOG Joint Guideline: Management of Women with Obesity in Pregnancy Management of Women with Obesity in Pregnancy March 2010
25. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001056
26. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1029
27. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Pre-pregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nut* 2007;137:2437-2442
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE public health guidance 11. Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households. London 2008
29. Gilden Tsai A, Wadden T. The evolution of very low calorie diets: an up-date and meta-analysis. *Obesity* 2006;14:1283-1293
30. [No authors listed]. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917
31. Willett WC, Stampfer MJ. Rebuilding the food pyramid. *Sci Am* 2003;288:64-71
32. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1545-1552
33. Pirozzo S, Glasziou P. Weight loss. The role of low fat diets. *Aust Fam Physician* 2000;29:566-569
34. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:817-825
35. Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgaas MR, Lydersen S, Grill V. Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *Am J Clin Nutr* 2006;84:540-550
36. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a lowcarbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090
37. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-819
38. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293
39. Diaz EO, Galgani JE, Aguirre CA. Glycaemic index effects on fuel partitioning in humans. *Obes Rev* 2006;7:219-226
40. Pavlou KN. Exercise and obesity: lifestyle modification as a means in prevention and treatment. *World Rev Nutr Diet* 2008;98:106-130
41. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892

42. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, Colao A, Vigorito C, Zullo F, Orio F. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23:642-650
43. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Rocca M, Tolino A, Zullo F, Orio F. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25:2783-2791
44. Serdula MK, Khan LK, Dietz WH. Weight loss counseling revisited. *JAMA* 2003;9:289:1747-1750
45. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262-273
46. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Coady AM, Atkin SL. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:233-237
47. Metwally M, Amer S, Li TC, Ledger WL. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women. *Hum Reprod* 2009;24:966-975
48. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:57-68
49. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-566
50. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;82:421-429
51. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:332-339
52. National Institute for Clinical Excellence. Obesity. Clinical Guideline 43. London: NICE; 2004
53. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-454
54. Marceau P, Kaufman D, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Outcome of pregnancies after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2004;14:318-24
55. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286-2296
56. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15:189-201
57. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4275-4283
58. Sheiner E, Menes TS, Silverberg D, Abramowicz JS, Levy I, Katz M, et al. Pregnancy outcome of patients with gestational diabetes mellitus following bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:431-435
59. Ducarme G, Revaux A, Rodrigues A, Aissaoui F, Pharisien I, Uzan M. Obstetric outcome following laparoscopic adjustable gastric banding. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:244-247
60. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology - A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:433-444
61. Pagidas K, Carson SA, McGovern PG, Barnhart HX, Myers ER, Legro RS, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, Steinkampf MP, Cataldo NA, Nestler JE, Gosman G, Giudice LC; National Institute of Child Health and Human Development-Reproductive Medicine Network. Body mass index and intercourse compliance. *Fertil Steril* 2010;94:1447-1450
62. Balen AH, Anderson RA. Impact of obesity on female reproductive health: British fertility society, policy and practice guidelines. *Hum Fertil* 2007;10:195-206
63. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361-2365
64. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1617-1622
65. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010;3:62-67
66. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:2557-2567
67. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3498-3503

68. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Coutifaris C; Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3458-3466
69. Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81:355-360
70. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:53-55
71. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003;80:336-340
72. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmgård L, Arce JC. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 2006;113:1195-1202
73. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50
74. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13
75. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al., Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD006105
76. Palomba S, Orio Jr F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-4074
77. Palomba S, Falbo A, Russo T, Di Cello A, Morelli M, Orio F, Cappiello F, Tolino F, Zullo F. Metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome who receive gonadotropins for in-vitro fertilization cycles: 10-year experience in a large infertile population. *Gynecol Endocrinol* in press.
78. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, Orio F, Palomba S. Serum and follicular anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) under metformin. *J Ovarian Res* 2010;21:3-16
79. Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum Reprod* 2010;25:1005-1013
80. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Cappiello F, Tolino A, Zullo F. Can metformin affect ovarian response to gonadotropins for in-vitro fertilization treatment in patients with polycystic ovary syndrome and predictors of poor ovarian response? A randomized controlled trial. *Fertil Steril* (submitted for publication)
81. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:597-600
82. Palomba S, Falbo A, Rocca M, Russo T, Di Cello A, Orio F, Cappiello F, Capasso S, Tolino A, Zullo F. Metformin reduces ovarian hyperstimulation syndrome risk in polycystic ovary syndrome patients who receive gonadotropins for in-vitro fertilization cycles. A parallel randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* (submitted for publication)

Metabolismo osseo nelle amenorree ipotalamiche da basso peso: il ruolo del trattamento con estroprogestinici

Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Erica Rattighieri, Alessia Prati, Susanna Santagni, Alessandro D. Genazzani
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

STRESS, AMENORREA ED ALTERAZIONI ORMONALI

L'amenorrea ipotalamica (HA) è un'amenorrea secondaria senza apparenti fattori causali di tipo endocrino, sistemico-strutturali (neoplasie o traumi al SNC) o metabolici. È una forma di amenorrea puramente funzionale in cui la mancanza della mestruazione è dovuta all'alterata secrezione del GnRH ipotalamico stress-indotta con conseguente disregolazione nella secrezione ipofisaria delle gonadotropine che risulta in un'alterata funzione ovarica e blocco dell'ovulazione. È un disordine che non è limitato ad un solo specifico periodo della vita riproduttiva della donna, ma può presentarsi con simili manifestazioni cliniche del periodo puberale, come pubertà ritardata, fino all'età adulta come amenorrea secondaria o semplice anovulazione.

L'amenorrea ipotalamica è principalmente associata a condizioni di stress metabolico, fisico o psico-emozionale. Lo stress è la risposta adattativa a stimoli avversi, esterni o interni all'organismo. Infatti l'organismo in queste condizioni attiva, come per un meccanismo di difesa, la sintesi di neurotrasmettitori e neuromodulatori a livello del SNC, necessari a preservare le funzioni vitali (cervello, cuore) da eventuali danni e a mettere in stand-by le attività "accessorie" e definibili come opzionali come la riproduzione, in un momento in cui l'organismo ha esaurito le riserve.

Questo complesso sistema difensivo è fondamentale nel predisporre l'organismo a rispondere a situazioni di offesa/difesa ed è tipico nel gatto, nel topo. Nella specie umana il problema si pone quando l'esposizione all'evento stressante non è più un fatto acuto, ma cronico e prolungato nel tempo: infatti si creano situazioni di squilibrio a carico dei sistemi neuroendocrini e metabolici ed è la funzione riproduttiva in primis ad essere bloccata.

Nell'HA sono evidenziabili condizioni di stress inteso nelle sue varie declinazioni: fisico, metabolico, psico-emotivo. Situazioni di stress fisico si hanno tipicamente nelle atlete agoniste che si sottopongono ad esercizi fisici eccessivi e continuativi, ed in particolare alcuni sport risultano maggiormente associati a questa forma di amenorrea per il tipo, la durata e l'intensità dell'esercizio (ginnastica, maratona, nuoto, danza). Un aspetto da indagare sempre è l'epoca di inizio dell'attività sportiva; infatti se questa avviene in epoca prepuberale le conseguenze

dell'ipoestrogenismo e le irregolarità mestruali sono maggiori, fino alla pubertà ritarda. Lo stress metabolico è dovuto a perdite di peso eccessive e/o troppo repentine, tipicamente queste condizioni si realizzano nei disturbi del comportamento alimentare e nel quadro estremo dell'anoressia nervosa. Per avere cicli mestruali normali le funzioni biologiche richiedono che debba essere rispettato un determinato rapporto tra massa grassa e massa magra, in pratica il tessuto adiposo non deve essere troppo scarso. Il tessuto adiposo infatti è un componente corporeo biologicamente rilevante, in termini di capacità riproduttiva, fin dalla pubertà, essendo tra l'altro la fonte della leptina, uno dei principali neuromodulatori in grado di attivare e modulare col NPY, la secrezione di GnRH e quindi di innescare il menarca quando sono raggiunti un peso e una percentuale di massa grassa adeguati; inoltre proprio a livello dell'adipe gli androgeni vengono convertiti ad estrogeni a bassa potenza come l'estrone. Infatti le ragazze con BMI inferiore a 19, cioè nel range del sottopeso, sono più esposte a sviluppare problematiche della ciclicità mestruale [1,2]. La scarsa assunzione di cibo comporta l'aumento dei livelli basali di cortisolo surrenalico con conseguente attivazione della proteolisi, inoltre si riducono i livelli di IGF-1 con effetti di ridotta crescita ossea ed osteopenia e riduzione delle sintesi proteiche con inibizione della crescita tessutale. La restrizione di cibo comporta anche una riduzione dei livelli basali di insulina con attivazione della proteolisi e della lipolisi. Quest'ultima risulta aumentata anche dai livelli di GH circolante più elevati per i bassi livelli di IGF-1. Infine noradrenalina e l'*fT3* si riducono nelle donne con disturbi del comportamento alimentare per ridurre al minimo il dispendio energetico basale.

Anche lo stress psico-emotivo inteso come profondo disagio e disadattamento (lutti, separazioni, divorzi e licenziamenti) può sfociare in queste alterazioni metaboliche. Di fatto nella stessa paziente coesistono più elementi stressanti che si combinano e si amplificano vicendevolmente: ad esempio nelle atlete coesiste lo stress fisico degli allenamenti con quello metabolico, legato alla restrizione dietetica in termini di qualità e quantità del cibo in rapporto al dispendio energetico, e quello psicologico dell'ansia da prestazione.

L'assetto ormonale delle donne con amenorrea ipotalamica e in particolar modo in quelle con disturbi del comportamento alimentare (DCA) è caratterizzato dall'ipoestrogenismo con-

seguito al blocco della crescita follicolare per i bassi livelli di LH e FSH. L'ipoestrogenismo risulta anche dalla ridotta conversione extraovarica del $\Delta 4$ androstenedione proprio per il ridotto tessuto adiposo, e nei DCA e nelle donne che assumono molti vegetali, dalle modificazioni della microflora intestinale che interrompono il ricircolo intestinale degli estrogeni con incremento degli estrogeni coniugati nelle feci non riassorbibili. Al quadro ormonale dell'ipoestrogenismo si aggiungono quelli dell'ipercortisolemia, l'ipoinsulinemia, i bassi livelli di fT3 e gli alti livelli di rT3 (T3 inverso) l'analogo biologicamente inattivo della fT3 (sindrome da basso T3). Clinicamente è bene ricordare che le donne con DCA possono avere anemia e leucopenia legate alla ridotta rigenerazione tessutale, ipercolesterolemia per la mobilitazione dei grassi di deposito, e in particolare, livelli circolanti aumentati di amilasi (anche superiori a 100 U/l), per l'ipersecrezione delle ghiandole parotidiche in risposta alla ricerca di cibi contenenti carboidrati, e livelli circolanti alti di beta-carotene per la ricca alimentazione a base di vegetali.

DCA E OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI

Nelle adolescenti e nelle giovani donne l'incidenza dei disordini da restrizione alimentare (amenorrea indotta della dieta, anoressia nervosa) è del 1-15%. Sono diversi i disordini che possono insorgere in queste donne con DCA quali complicanze immuno-ematologiche (deficit dell'immunità cellulo-mediata, anemia, deficit granulocitario, deficit del complemento), gastrointestinali (stipsi, dolori addominali, distensione gastrica, malassorbimento), metaboliche (ipocalcemia, ipomagnesemia, ipercolesterolemia, ipokaliemia), cardiocircolatorie (ipotensione, miocardiopatie, disfunzioni ventricolari, aritmie, bradicardia) e cerebrali (ventricoli e solchi cerebrali ingranditi), ma soprattutto sono importanti l'osteopenia e l'osteoporosi per le implicazioni cliniche che possono indurre [3].

Di fatto l'osteoporosi è una patologia sistemica dello scheletro in cui si ha perdita di massa ossea che interessa prevalentemente donne in età avanzata ma che si correla anche alla presenza di una serie di fattori genetici e comportamentali. Già sessant'anni fa alcuni autori evidenziarono come il deficit estrogenico era causa di osteoporosi nelle donne in postmenopausa e che il trattamento sostitutivo con estrogeni migliorava il bilancio di calcio [4]. La perdita di massa ossea legata all'età è di circa 0,3-1% all'anno, anche se negli anni a cavallo della menopausa può salire all'1-5% all'anno per effetto dell'ipoestrogenismo e coinvolge sia l'osso trabecolare che il compatto. L'andamento di questa riduzione è esponenziale, con il picco di discesa nei primi 5 anni del climaterio per poi rallentare. Ovviamente l'ipoestrogenismo gioca un ruolo fondamentale nel determinare queste alterazioni nel tessuto osseo, tuttavia le alterazioni endocrine sono un movente specifico ma non sufficiente per l'instaurarsi della patologia che riconosce una genesi multifattoriale legata anche a fattori ereditari, razziali, di stile di vita (alimentare, fumo, alcolici, attività sportiva) e alla presenza di patologie favorevoli quali morbo di Cushing, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, artrite reumatoide, insufficienza renale, epatiti croniche.

È importante ricordare che il picco di massa ossea si completa attorno alla 3° decade di vita. Più del 90% del picco di massa

scheletrica è in realtà già raggiunto nella 2a decade e dopo questa età non esistono strategie terapeutiche efficaci per aumentare la massa ossea. I processi di mineralizzazione intervengono nella tarda adolescenza e nei primi 3 anni di maturazione sessuale viene accumulato un terzo del contenuto minerale scheletrico totale, con un incremento del 6-8%/anno di densità ossea [5,6]. Nelle giovani donne eumenorriche dopo il periodo di maturazione puberale, non si verificano, negli anni successivi, aumenti significativi della densità minerale ossea del rachide lombare e del femorale. Il raggiungimento dell'optimum di massa ossea nell'età adulta è determinato dalla interazione di fattori genetici (razza, sesso, familiarità), endocrini (ipogonadismi, pubertà ritardata, gravidanza, allattamento), nutrizionali (calcio, vitamina D, proteine, alcolici) e ambientali (fumo, attività fisica).

È quindi evidente che dalla vita prenatale alla piena maturità riproduttiva si devono perseguire uno stile di vita che permetta di raggiungere il picco di massa ossea utile ad affrontare il fisiologico insorgere dell'osteoporosi post-menopausale: pertanto si deve avere un adeguato apporto alimentare in termini qualitativi (calcio, vitamina D, proteine) e quantitativi, in particolare alla pubertà quando la massa corporea raddoppia ed aumentano sia le richieste caloriche che la necessità di proteine per i processi anabolici. Inoltre devono essere contenuti i fattori alimentari (eccesso di sodio e ossalati) e le abitudini voluttuarie (caffè, alcool, fumo) che possono influire negativamente sul bilancio calcico riducendone l'assorbimento intestinale o aumentandone l'escrezione urinaria. Quindi se il disturbo del comportamento alimentare insorge in epoca prepubere, il reale rischio è di non raggiungere il picco di massa ossea, ma se questo disturbo insorge dopo lo sviluppo puberale si ha l'insorgere di una perdita di massa ossea che esita comunque in un quadro di osteopenia/osteoporosi. Quindi in un caso non si completa la formazione ossea, nell'altro caso si inizia precocemente la sua degradazione.

Un aspetto da considerare sono gli effetti dell'esercizio fisico sullo scheletro e sulla crescita che sono dipendenti dal tipo, dall'intensità dell'attività fisica e dall'età alla quale si inizia. L'esercizio fisico può modificare il picco di massa ossea soprattutto quando eseguito nel periodo che precede la saldatura delle epifisi. Un'intensa attività fisica, soprattutto se associata a stress e a calo ponderale, può incrementare il rischio di pubertà ritardata e di ipogonadismo, a seconda se questa attività è iniziata prima, durante o dopo lo sviluppo puberale. L'esercizio fisico, se controllato, è in grado di aumentare la densità minerale ossea regionale a livello delle zone scheletriche sottoposte a carico, nei soggetti affetti da ipogonadismo, fatta eccezione per la regione lombare, caratterizzata da una ricca componente trabecolare e quindi più suscettibile alla carenza estrogenica. Tutti gli esercizi osteogeni migliorano le masse muscolari e la funzione meccanica, influenzando direttamente il rimodellamento osseo e favorendo l'assorbimento del calcio.

METABOLISMO ED EFFETTI DEGLI STEROIDI SESSUALI SULL'OSSO

È importante capire come avvengono alcuni processi del metabolismo dell'osso per comprendere gli effetti che vari fattori possono avere nelle fasi di crescita e rimodellamento osseo. È noto che l'attività degli osteoblasti e degli

osteoclasti sono integrate come in un'unità funzionale detta unità multicellulare base (BMUs) [7]. Il ciclo di rimodellamento osseo inizia con la formazione di una nuova BMU su una superficie dell'osso precedentemente inattivata. Il deficit di estrogeni determina un'aumentata frequenza di attivazione della BMU con conseguente aumentato turnover osseo, un'apoptosi ridotta negli osteoclasti con un prolungamento della fase di riassorbimento mentre è aumentata negli osteoblasti con riduzione della fase di proliferazione ossea. Ne risulta che il volume della cavità di riassorbimento osseo è maggiore rispetto alla capacità degli osteoblasti di ricolmarlo. Per altro nell'osso trabecolare, per una maggiore durata della vita degli osteoclasti, si assiste ad un aumento dello spessore di osso riassorbito portando ad una perdita del tessuto connettivo trabecolare e conseguente perforazione del piano osseo [8,9], mentre nell'osso corticale si ha un aumento della cavitazione subendocorticale che può trasformare la parte più interna dell'osso corticale con caratteristiche simili a quelle del trabecolare [8].

L'azione degli steroidi sessuali sullo scheletro è indiretta attraverso la regolazione della secrezione degli ormoni calcitrofici e diretta agendo sugli osteoblasti /osteoclasti tramite specifici recettori per gli estrogeni [10]. Recenti studi hanno dimostrato che gli estrogeni hanno un ruolo determinante nella regolazione dell'attività di fattori quali l'IL-1, IL-6, TNF, TGFβ controllando indirettamente il rapporto tra osteoblasti e osteoclasti [11]. Quando si ha un deficit di estrogeni, aumenta la produzione delle citochine proinfiammatorie in particolare di PGE2, IL-1, e IL-6 che determinano un aumento del pool dei pro-osteoclasti nel midollo osseo e quindi un aumento nel riassorbimento [12].

Anche gli androgeni influenzano il metabolismo osseo, attraverso il 5α-didrotestosterone, inducendo un aumento dell'IGF-1 e una maggiore proliferazione e differenziazione degli osteoblasti. Inoltre aumentano il numero di recettori per l'IGF-2, favorendone l'effetto mitogeno sugli osteoblasti e infine determinano un aumento della produzione e dell'attività del TGF [13]. La crescita e il rimodellamento osseo subiscono dei cambiamenti durante le diverse fasi di crescita, infatti la misura dello scheletro e il volume della "body mass density" (BMD) sono simili in fase pre-puberale nei due sessi, e nel periodo post-puberale in entrambi i sessi si assiste ad un aumento della percentuale di crescita ed un maggiore rimodellamento dell'osso, con un picco massimo del volume della BMD due anni dopo il menarca nelle femmine e nella pubertà avanzata nel maschio [14,15].

Durante lo sviluppo puberale i livelli aumentati di GH, IGF-1 ed estrogeni determinano, nei 3-4 anni successivi una crescita rapida; come la fase puberale si esaurisce gli stessi fattori ormonali ritornano a livelli più bassi [16].

L'esame diagnostico utilizzato per lo studio delle modificazioni in senso osteoporotico del tessuto osseo è la densitometria ossea. I valori della BMD vengono espressi in T-score che è la differenza del valore individuale rispetto a quello medio riscontrato su donne sane di pari età e in Z-score che rappresenta la differenza tra il valore individuale e quello medio osservato nella popolazione di controllo. Queste misurazioni sono utili per calcolare il possibile rischio di frattura relativo sia in donne amenorroiche in premenopausa che in postmenopausa. Negli ultimi anni anche la valutazione di markers biochimici di tur-

nover osseo ha contribuito ulteriormente alla valutazione della patogenesi dell'osteopenia correlata ai DCA. Diversi marker di turnover osseo si possono dosare nel sangue e nelle urine come la fosfatasi alcalina ematica che è indice di osteosintesi, mentre le idrossiprolina e le deossi-piridoline urinarie alte sono indice di riassorbimento osseo [17, 18].

In donne affette da amenorrea, sportive o non, il deficit estrogenico determina un depauperamento della massa ossea predisponendo ad un aumentato rischio di frattura ossea [19, 20]. Alla base della fragilità ossea nella donna non c'è quindi solo il fattore età ma anche quello correlato alla dieta, al bilancio calorico, alla durata dei problemi della ciclicità mestruale, e anche al tipo/intensità dell'attività sportiva svolta. Nelle atlete infatti si riscontra la tipica triade di problemi che sono rappresentati all'amenorrea, dai disturbi alimentari e dall'osteoporosi con comparsa di fragilità ossea e possibili fratture da "stress" [21]. Anche le donne con anoressia nervosa presentano associati al disturbo del comportamento alimentare, l'amenorrea e l'osteoporosi con un altissimo rischio di fratture.

Un recente studio, condotto su donne con lo stesso BMI affette da anoressia nervosa alcune con cicli regolari, altre con amenorrea, ha dimostrato che le donne con cicli regolari presentavano un più alto BMD e livelli di IGF-1 e leptina maggiori rispetto alle amenorroiche. Questo ha fatto supporre che al di là del basso peso corporeo e della denutrizione l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio svolge un ruolo importante [22].

APPROCCIO TERAPEUTICO

Nei soggetti con disturbi del comportamento alimentare e/o amenorrea ipotalamica deve essere ben valutata la situazione clinica per decidere se è il caso o meno di reinserire un tono estro-progestinico che possa simulare un effetto "sistemico" simile a quello indotto dagli steroidi sessuali ovarici che manca da tempo. Di fatto il quadro dell'ipoestrogenismo crea in queste donne i rischi degradativi tipici della menopausa con 20-30 anni di anticipo, ed in particolar modo espone al raggiungimento di un minor picco di massa ossea, ad osteoporosi/osteopenia, ad alterazioni del SNC (depressione, ansia, fobie, insonnia) ed ad alterazioni cardiocircolatorie, muscolo-articolari, gastrointestinali.

Prima però di pensare a qualsiasi intervento terapeutico (anche all'uso di CO) si deve definire il problema peso e alimentazione e serve un intervento multidisciplinare in cui devono essere coinvolti ginecologo, internista, nutrizionista e psicologo.

Il recupero del peso è il principale fattore per normalizzare il metabolismo osseo per aumentare la BMD. Alcuni studi hanno dimostrato che gli ormoni metabolicamente attivi (come cortisolo, insulina, IGF-1 e fT3) ritornano a livelli normali dopo aver ripreso peso, anche prima della riattivazione della secrezione dell'LH e della produzione follicolare estrogenica [23]. I livelli sierici di IGF-1 sembrano essere i migliori predittori della restituzione del contenuto minerale osseo [24].

Alcuni studi, hanno dimostrato che nonostante il recupero del peso e l'incremento del BMI, non sembrano esserci delle modificazioni significative della BMD, benché i livelli di LH, fT3, e cortisolo siano ritornati nei range di normalità [25]. Gli elementi fisiopatologici del DCA e/o AN si possono recuperare col recupero del peso ma è tutto funzione dipendente del tempo di durata del disturbo del comportamento alimentare

e/o dell'anoressia nervosa. Per disturbi insorti da meno tempo si ha una prognosi migliore, mentre per quelli cronicizzati (durata > 3 anni) si ha una prognosi meno favorevole [25]. Inoltre dobbiamo tener presente che reindurre in queste pazienti dei cambiamenti del comportamento alimentare è estremamente difficile, e la cronicizzazione dei comportamenti alimentari restrittivi porta frequentemente a una massa ossea inferiore al normale per età. Ecco perché nei DCA si possono utilizzare le strategie terapeutiche che si usano in postmenopausa per trattare la perdita di massa ossea: in primis si può somministrare calcio, eventualmente associandolo alla vitamina D, e svolgere un'attività fisica moderata. In genere però queste raccomandazioni non sono sufficienti. Gli estrogeni sono dei potenti agenti antiassorbimento a livello osseo, ma i dati sul loro utilizzo nei soggetti con disturbi alimentari è dibattuto; l'effetto protettivo sull'osso dei CO si osserva in tutti i casi di ipoestrogenismo. 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 che è presente anche in donne in età fertile con prolungati periodi di amenorrea ipoestrogenica (come nelle amenorree ipotalamiche da basso peso); nelle donne con amenorrea ipotalamica associata a disturbi dell'alimentazione, la BMD è ancora più ridotta in considerazione delle gravi carenze nutrizionali. [26]

Alcuni studi [27] sull'uso degli estroprogestinici indicano un effetto protettivo aumentando la BMD a livello della spina lombare, ma non a livello della testa del femore; che invece altri confermano [28]. Anche Gambacciani et al [29] ha evidenziato che la sola somministrazione di CO con 20 mcg di etinilestradiolo in giovani donne osteopeniche con amenorrea ipotalamica e DCA si associa ad un significativo incremento della BMD a livello della colonna lombare rispetto a donne amenorroiche non trattate. Va però osservato che i migliori risultati erano stati ottenuti in donne che avevano assunto il CO e contemporaneamente anche avevano modificato le proprie

abitudini alimentari [29].

In genere si ritiene che la somministrazione di CO a basso dosaggio (15-20 mcg di etinilestradiolo) sia in grado di prevenire la perdita di massa ossea in donne con ipoestrogenismo, incluse le amenorroiche con alterazioni del comportamento alimentare, sebbene l'effetto ottimale si abbia solo in associazione a corrette abitudini alimentari e di stile di vita [26, 30].

Va però detto che non tutti hanno osservato questi benefici. Infatti alcuni autori [31] non hanno evidenziato differenze significative nella BMD a livello della colonna e della testa del femore in giovani donne ed adolescenti utilizzatrici o non di contraccettivi orali.

In effetti come è stato più recentemente osservato nelle anoressiche non vi sono modificazioni della BMD con EP a bassi dosaggi e l'osteopenia viene corretta con il recupero nutrizionale, mentre la CO migliora il tono dell'umore per l'effetto steroideo [32-33].

Uno studio prospettico su 48 donne amenorroiche con anoressia nervosa, ha dimostrato che il trattamento estroprogestinico sostitutivo con estrogeni coniugati 0,625 mg + medrossiprogesterone 5 mg in regime sequenziale non previene la progressiva riduzione della densità dell'osso trabecolare [34]. Questo studio ha anche verificato che gli effetti degli estrogeni erano diversi da un soggetto all'altro in funzione del peso ideale e che le pazienti con il peso corporeo meno basso hanno avuto i migliori risultati durante l'assunzione di estrogeni [34].

È stato ipotizzato che le giovani donne con amenorrea, osteopenia/osteoporosi per raggiungere il loro picco di massa ossea, necessitano un dosaggio giornaliero di estrogeni più alto rispetto a quello della terapia sostitutiva postmenopausale [35]. Per altro la somministrazione di estrogeni per via transdermica rispetto alla via orale [36] sembra essere migliore nel management dell'osteopenia in adolescenti con AN, in quanto incrementa i livelli di IGF-1, stimolando l'attività degli osteoblasti. Un'interessante prospettiva terapeutica potrebbe essere anche l'associazione degli estrogeni con sostanze antiassorbimento e con farmaci in grado di aumentare l'attività degli osteoblasti; un esempio è l'associazione col fluoruro o l'utilizzo della IGF-1 ricombinante [37] che sembra avere degli effetti dose dipendente sui markers di osteosintesi nei soggetti con AN [38]. Anche l'uso del TGFβ ricombinante è stato proposto

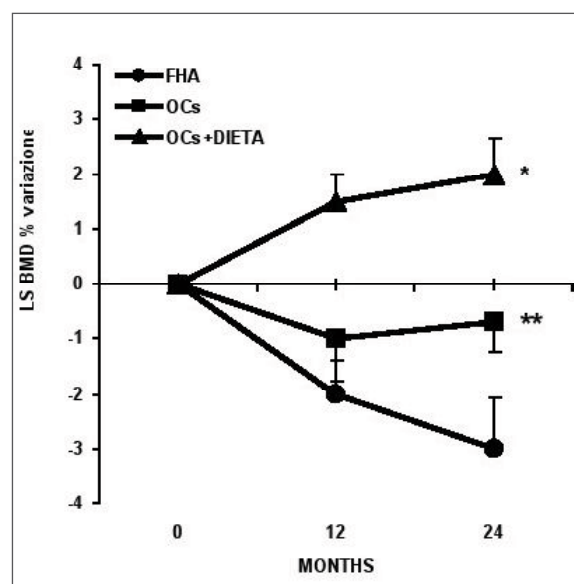


Figura 1.

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 (modificata da ref 29)

come possibile terapia per stimolare fattori osteogenetici come dimostrato da studi sui ratti [39].

In conclusione nei DCA è fondamentale sapere da quanto tempo il disturbo si è instaurato; il miglior trattamento per i disturbi del comportamento alimentare è un'azione multidisciplinare per correggere diversi aspetti (psicologici, attività fisica, alimentazione, aspetti sociali). L'uso dei CO può essere proposto ma non è l'elemento determinante nel migliorare la

salute della donna con DCA, solo una buona alimentazione in termini qualitativi e quantitativi sembra essere adatta al recupero degli aspetti negativi legati a questa condizione. Nei soggetti con amenorrea da molto tempo può essere indicata una terapia ormonale con estrogeni a basso dosaggio (per esempio l'estradiolo emidrato) per via transdermica per indurre una lenta estrogenizzazione sistemica sui tessuti estrogeno-sensibili e per limitare la perdita di osso.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Laughlin GA, Yen SSC, Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea, *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 318, 1997.
2. Genazzani AD. Neuroendocrine aspects of amenorrhea related to stress *Pediatric Endocrinology Review* 661-668, 2005.
3. Gambacciani M, Pepe A. Contraccettivi orali e metabolismo dell'osso. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* vol 4:58-61, 2010.
4. Albright F, Smith PH, Richardson AM 1941. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 116: 2465-2474.
5. Garn SM, Wagner B 1969 The adolescent growth of the skeletal mass and its implications to mineral requirements. In: Heald FP (ed.) *Adolescent Nutrition and Growth*. Appleton- Century Crofts, New York, pp. 139-161.
6. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R, 1991 Critical years and stages of pubertà for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Bone Miner Res* 73: 555-563.
7. Frost HM 1966, Bone dynamics in metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg* 48:1192-1203.
8. Parfitt R, 2000 Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J eds. *Osteoporosis* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 433-447.
9. Eriksen EF, Landgahi B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M 1999 Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14:1217-1221.
10. Braidman I, Baris C, Wood L, Selby P, Adams J, Freemont A, Hoyland J 2000 Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 26: 423-427.
11. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Jones M, Davis S 2000. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab* 11: 184-188, 2886-2895.
12. Manolagas SC 2000. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21:115-137.
13. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D 1990, Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1322-1329.
14. Lu P, Cowell CT, Lloyd-Jones Sa, Briody Jn, Howman-Giles R 1996. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1586-1590.
15. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R 1998, A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 13: 1602-1612.
16. Giustina A, Veldhuis JD 1998 Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 19: 717-797.
17. Grinspoon S, Baum H, Kim V, Coggins C, Klibanski A. "Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women". *J Clin Endocrinol Metab* 80:3628-3633, 1985
18. Mira M, Stewart P, Vizzard J, Abraham Sm 1987. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann. Clin Biochem* 24:29-35.
19. Warren M, Brooks-Gunn J, Fox R, Holderness C, Hyle E, Hamilton W. 2002. Osteopenia in exercise associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3162-3168.
20. Micklesfield LK, Lambert EV, Fataar AB, Noakes TD, Myburgh KH. 2001. Bone mineral density in mature, premenopausal ultramarathon runners. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:688-696; 16:1329-1336.
21. Linnea R. Goodman and Michelle P. Warren. 2005 The female athlete and menstrual function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17: 466-470.
22. Miller KK, Grinspoon S., Gleysteen S., Grieco KA, J. Ciampa J, Breu J, Herzog DB, Klibanski A. "Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition". *J Clin Endocrinol Metab* , September 89 (9): 4434-4438, 2004.
23. Bruni V, Dei M, Digregorio A, Verni A, 1993 Diet-induced amenorrhea: the effects of moderate recovery of lost weight on endocrine parameters. In *Recent Developments on Pediatric Adolescent Gynecology and Endocrinology*. G. Creatsan, ed: 41-44, Athens.
24. Counts D, Gwirtsman L, Carlson LMS, Lesem M, Cutler GB "The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins". *J Clin Endocrinol Metab* 75: 762-767, 1992.

25. Bruni V, Beninato L, Vicini I, Dei M 1999, Effect of weight recovery on osteopenia related to eating disorders: results of a prospective study.
26. DeCherney A. Bone sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:15-20
27. Seeman E, Szmuckler G, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R "Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise". *J Bone Miner Res* 7: 1267-1274, 1992.
28. Maugars Y, Berthelot J, Forestier R, Mammar N, Lalande S, Venisse JL, Prost AM "Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 153: 591-59, 1996.
29. Gambacciani M , *Giornale di Ostetricia e Ginecologia* 11/12 2005, 494-504.
30. Mazess RB, Barden HS, "Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills". *Am J Clin Nutr* 53:132-142, 1991.
31. Martins SL, Kathryn MC, Glasier AF. "Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review". *Contraception* 73 (2006) 445 -469).
32. Lattakova M, Borovskield P, Poyer J. Oral contraceptive use in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent woman, poster 031 at 1st ESC Congress April 30- May 4, 2008, Prague, *The European J of Contraception women Reproductive Health* 13, suppl 2, pp 64-65, 2008.
33. Kwohuny W, Bargatto L, Stubblefield P. Low dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence based analysis. *Contraception* 61, pp 77-82, 2000.
34. Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D. "The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa". *J Clin Endocrinol Metab* 80: 898-904, 1995.
35. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ III, Weinstein MC. Cost effectiveness for screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113:594-603.
36. Harel Z and Riggs S 1997. "Transdermal versus oral administration of estrogen in the management of lumbar spine osteopenia in an adolescent with anorexia nervosa". *J Adol. Health* 21: 179-182.
37. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. "Effects of Recombinant Human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa", *JCEM* 2002, 87(6) : 2883-2891.
38. Bagi C, Deleon E, Brommage R. Treatment of ovariectomized rats with the complex of rhIGF-1/IGFBP-3 increased cortical and cancellous bone mass and improves structure in the femoral neck. *Calcif Tissue Int* 57: 40-46, 1995.
39. Rosen D, Miller S, Deleon E, Sommer A. "Systemic administration of recombinant transforming growth factor beta stimulates parameters of cancellous bone formation in juvenile and adult rats". *Bone* 15: 355-358, 1994.

Diabete mellito ed infertilità maschile

Francesco Lotti¹, Mario Maggi¹, Stefano Giannini²

¹UNITÀ DI MEDICINA DELLA SESSUALITÀ E ANDROLOGIA, DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA CLINICA,
UNIVERSITÀ DI FIRENZE,

²DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA, UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA, SERVIZIO DI DIABETOLOGIA E MALATTIE DEL
METABOLISMO, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI CAREGGI, FIRENZE

INTRODUZIONE

In Italia mediamente il 5% della popolazione è affetto da diabete mellito (DM), in prevalenza di tipo 2 (DM2), definito così quello che compare nell'età adulta. È stato dimostrato che tale prevalenza aumenta progressivamente al passare dell'età, con valori intorno al 19% nei soggetti di oltre i 70 anni. Nella popolazione maschile i numeri sono leggermente inferiori, con valori medi intorno al 4,6%, e fino a 16% nella popolazione più anziana. Il diabete di tipo 1 (DM1), cosiddetto "giovane", presenta invece una prevalenza molto inferiore, stimata intorno allo 0,02% [1]. Modelli matematici e dati statistici stimano che nei prossimi 20 anni la prevalenza del DM (per lo più il DM2) in Europa aumenterà del 70% circa nei paesi in via di sviluppo, e del 20% in quelli industrializzati. Il DM risulta avere un grosso impatto sul sistema socio-sanitario a causa delle numerose complicanze d'organo o apparato che sono legate all'iperglicemia. Classicamente queste vengono distinte in complicanze macroangiopatiche (sistema cardiovascolare ed arterie periferiche) e microangiopatiche (nefropatia, neuropatia, retinopatia). Nella popolazione maschile questa concomitante presenza di macro e microangiopatia può determinare una coorte clinica caratterizzata in vario grado da ridotti livelli di testosterone (T), ridotta libido, disfunzione erettile (DE), ridotta spermatogenesi, alterata eiaculazione e quindi ridotta fertilità.

La prevalenza dell'infertilità di coppia varia in relazione alla definizione impiegata. Quella maggiormente impiegata la definisce come "assenza di concepimento dopo 1 anno di rapporti sessuali regolari non protetti" [2]. In base a tale definizione, la prevalenza delle coppie infertili è stimata intorno al 10-15% [2-3]. Tuttavia, circa la metà delle coppie che non ottiene una gravidanza nel primo anno di tentativi, riesce ad ottenerla nel corso del secondo anno. Pertanto, la Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia ("European Society of Human Reproduction and Embryology", ESHRE) definisce infertilità di coppia l'"assenza di concepimento entro 2 anni di rapporti sessuali regolari non protetti". Utilizzando tale definizione, la prevalenza delle coppie infertili è stimata intorno al 5-6%. L'infertilità da fattore maschile, puro o associato al femminile, caratterizza circa la metà delle coppie infertili. Pertanto, impiegando la più comune definizione di infertilità di coppia [2], emerge che circa il 7% dei maschi ha

problemi di fertilità [3].

La relazione esistente tra DM e fertilità maschile è stata studiata da numerosi Autori (vedi per review 4-5) che hanno riportato una prevalenza di DM nei soggetti subfertili di circa 0,4-1% per il DM1 e 0,7-2,7% per il DM2 [6-8]. Alcuni Autori hanno suggerito che l'apparente bassa prevalenza del DM nella popolazione infertile sia da imputarsi alla bassa prevalenza di DM nei soggetti studiati per infertilità di coppia, generalmente giovani [9]. Al contrario, è stato stimato che la prevalenza di subfertilità nei soggetti con DM sia maggiore. In particolare, Bener et al. [10] hanno osservato nel DM una più elevata prevalenza di infertilità sia primaria che secondaria e fra queste una lieve prevalenza di infertilità secondaria (19,1%) rispetto alla primaria (16%). In questo studio, l'obesità viscerale rappresentava il fattore più importante che incideva sulla fertilità. Sulla base dei dati epidemiologici sopra riportati, è stato ipotizzato che il DM possa avere un impatto negativo sulla fertilità maschile [5]. A sostegno di questa ipotesi, alcuni Autori hanno riportato dati relativi a coppie infertili che hanno eseguito cicli di procreazione medicalmente assistita confrontando coppie con partner maschile con e senza DM [6]. È emerso che il tasso di fecondazione e la qualità degli embrioni ottenuti nelle coppie con partner maschile diabetico era sovrapponibile a quello delle coppie con partner sano. Tuttavia, il tasso di gravidanza è risultato significativamente inferiore nelle coppie con partner maschile diabetico.

DIABETE MELLITO E INFERTILITÀ MASCHILE

I meccanismi che sono stati ipotizzati per spiegare il possibile impatto negativo del DM sulla fertilità maschile derivano sia da modelli sperimentali animali che da studi clinici condotti sull'uomo [4-5-9]. È noto che il sistema riproduttivo maschile è caratterizzato da tre principali livelli suscettibili di alterazione: quello pre-testicolare (asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, IIT), quello testicolare (spermatogenesi, sintesi e produzione di testosterone) e quello post-testicolare (eiaculazione, ghiandole accessorie maschili). In questo capitolo non tratteremo gli effetti negativi esercitati dal DM sulla funzione erettile, anch'essa implicata nella riproduzione, ma ci concentreremo in particolare sull'analisi dei possibili meccanismi con cui il DM può impattare negativamente sulla fertilità maschile considerando i tre livelli descritti.

MODELLI ANIMALI

Numerosi studi hanno valutato una possibile associazione tra DM e ipogonadismo. Alcuni Autori hanno osservato, confrontando ratti diabetici con un gruppo di controllo, livelli di testosterone (T) abnormemente ridotti nei ratti con DM, associati a bassi livelli di ormone luteinizzante (luteinizing hormone, LH). Al contrario, altri Autori hanno osservato, nei ratti diabetici, livelli di T nella norma. I livelli di ormone FSH (follicle stimulating hormone) risultavano, nei diversi studi, ridotti o nella norma. È stato dimostrato che in ratti con DM, livelli di LH inizialmente bassi, risultavano successivamente sempre più elevati, fino a raddoppiare rispetto al gruppo di controllo. Tale osservazione è stata associata ad un progressivo incremento di componente lipidica nelle cellule di Leydig. Pertanto, nei diversi studi, è stata suggerita una possibile origine talora periferica, talora centrale, dell'ipogonadismo. Per approfondire le conoscenze relative ad una possibile causa centrale di ipogonadismo, alcuni Autori hanno valutato la funzione ipofisaria nei ratti diabetici. I risultati di tali studi sono contrastanti. Sebbene alcuni Autori abbiano osservato una normale funzione ipofisaria nei ratti diabetici, sovrapponibile ai controlli, altri hanno riportato un'alterata risposta di LH al GnRh (gonadotropin-releasing hormone), e altri ancora una ridotta risposta di LH e FSH al GnRH [11]. In aggiunta a questo, in alcuni studi condotti su ratti diabetici, sono state osservate alterazioni sistemiche, alterazioni delle ghiandole sessuali accessorie e alterazioni dei parametri seminali. Alcuni Autori hanno riportato che tali alterazioni potrebbero rendersi reversibili dopo somministrazione di T o insulina [11]. In ratti resi diabetici dopo trattamento con streptozotocina sono state studiate le caratteristiche istologiche dell'epididimo, valutando testa, corpo e coda epididimaria nel corso dello sviluppo sessuale. È stato osservato nei ratti diabetici una riduzione ponderale generalizzata e una riduzione del peso dell'epididimo con alterazioni istologiche evidenti. Più recentemente, Jelodar et al. [12], hanno riportato che la prole di femmine ratto con DM mostrava una riduzione significativa nel numero di spermatogoni e nel diametro dei tubuli seminiferi, rispetto ad un gruppo di controllo. Tuttavia, gli spermatozoi recuperati dalla coda epididimaria dei ratti diabetici mostravano una normale capacità fertilizzante quando impiegati per l'inseminazione intrauterina. Tali risultati depongono, in tale modello sperimentale, per un effetto negativo del DM sulla funzione riproduttiva dei ratti, tuttavia non tale da compromettere il potere fertilizzante di spermatozoi recuperati al livello della coda epididimaria. Infine, alcuni Autori hanno osservato alterazioni morfologiche su tessuto ottenuto da biopsie di testicoli di ratti diabetici simili a quelle successivamente osservate dallo stesso gruppo nei testicoli di uomini diabetici [13]. In particolare, è stato osservato un ispessimento della parete dei tubuli (ma con cellule germinali a morfologia conservata) e una vacuolizzazione delle cellule del Sertoli, compatibili con un processo di invecchiamento accelerato. La maggior parte dei dati riportati suggerisce che il DM determini un effetto negativo prevalente sull'epididimo dei ratti, e in parte sul testicolo, compromettendone la fertilità spontanea, tuttavia non alterando la capacità fertilizzante degli spermatozoi, quando impiegati in tecniche di procreazione medicalmente assistita [5].

STUDI CLINICI

1. Asse ipotalamo-ipofisi-testicolo e regolazione endocrina

È noto che la fertilità maschile dipende in maniera critica dalla presenza di normali concentrazioni intratesticolari di T, l'ormone maschile principe che supporta la spermatogenesi sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Ad oggi sono stati ipotizzati vari meccanismi con cui il DM possa determinare effetti negativi sull'asse ITT. In particolare, esistono oggi numerose evidenze sulla relazione esistente tra DM2 e ipogonadismo. Molti studi hanno riportato un'elevata prevalenza di ipogonadismo in soggetti con DM2. Barrett-Connor et al. [14] hanno osservato che sia i livelli di T totale che di SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), la proteina che lo veicola nel sangue non rendendolo biodisponibile, risultavano significativamente più bassi nei soggetti con DM2, anche dopo correzione per indice di massa corporea, fattore confondente perché associato negativamente ai livelli di SHBG. Tali risultati sono stati confermati da Andersson et al. [15], che tuttavia hanno studiato anche i livelli di T libero, senza osservare una differenza significativa tra soggetti con e senza DM2. Più recentemente è stata osservata un'elevata incidenza di ipogonadismo (33%) in soggetti con DM2 ambulatoriali. Pitteloud et al. [16] hanno riportato che l'insulino-resistenza si associa ad una riduzione della secrezione testicolare di T, legata ad un'alterazione funzionale delle cellule di Leydig. Pertanto, poiché l'insulino-resistenza è considerata da molti Autori l'alterazione patologica sottesa sia alla SM che al DM, è stata ipotizzata una prevalente componente periferica dell'ipogonadismo riscontrato nei soggetti con DM2. A sostegno di tale ipotesi, dati sperimentali hanno dimostrato che anomalie nel metabolismo dei carboidrati associate al DM determinavano un'alterazione della componente glicoproteica del recettore di membrana dell'LH, alterando l'interazione ormone-recettore, associato ad una ridotta funzione delle cellule di Leydig e ad una ridotta secrezione di T. Al contrario, a sostegno di un possibile effetto centrale del DM sulla regolazione dell'asse IIT, è stato riportato che, nei soggetti con DM2, l'adenoipofisi sia meno responsiva alla stimolazione con LHRH [17]. Infine, è stato suggerito che la neuropatia diabetica possa determinare un'alterazione funzionale sia a livello dell'ipotalamo che dell'adenoipofisi anche se tali dati non sono stati confermati successivamente [9]. Sono stati descritti, in un gruppo di DM1, livelli di T sovrapponibili a controlli della stessa età, tuttavia riportando nei soggetti diabetici ridotti livelli di DHEAS. Padron et al. [18] hanno osservato normali livelli di T in soggetti con DM1, anche quando distinti in sottogruppi di soggetti con retinopatia, neuropatia o scarso controllo metabolico. Molti studi hanno dimostrato normali livelli di T in soggetti con DM2 (vedi per review 9) sebbene siano stati descritti anche ridotti livelli di T nei soggetti con DM2 [19]. Il nostro gruppo di ricerca [20] ha recentemente riportato che soggetti con DM2, quando associati alla presenza di SM, presentavano un'elevata prevalenza di ipogonadismo biochimico, mentre tale associazione veniva meno nei soggetti con il solo DM2 senza SM. Pertanto, in questo studio, è stato suggerito che l'ipogonadismo si associ non tanto alla presenza di DM2 per sé, quanto alla presenza di SM, con o senza DM2 (Figura 1). Tuttavia, è da notare che, nello stesso studio, abbiamo riportato che i soggetti con DM2 senza SM riferiscono una più elevata prevalenza di sintomi da

ipogonadismo rispetto ai soggetti non diabetici.

Gli studi finora esaminati hanno valutato principalmente la prevalenza di ipogonadismo in soggetti con DM. Al contrario, altri Autori hanno indagato la prevalenza di DM nei soggetti ipogonadici. Haffner et al [21], esaminando dati derivanti dal Multiple Risk Factor Intervention Trial, hanno dimostrato un aumentato rischio di sviluppare DM2 in soggetti caratterizzati da bassi livelli di SHBG. Stellato et al. [22], esaminando dati derivanti dal Massachusetts Male Aging Study, hanno riportato che bassi livelli di SHBG e bassi livelli di T libero risultavano predittivi per lo sviluppo di DM2. Dati sovrapponibili sono stati ottenuti più recentemente dallo studio prospettico Rancho Bernardo, osservando che bassi livelli di T totale erano predittivi per lo sviluppo di DM2. Sebbene questi studi suggeriscano che la presenza di ipogonadismo possa essere predittivo per lo sviluppo di DM2, il meccanismo fisiopatologico alla base non è ancor stato definito sebbene sia stato suggerito che l'insulino-resistenza possa rappresentare la base fisiopatologica comune alla base dello sviluppo di entrambi i fenomeni [4]. A sostegno dell'associazione tra DM2 e ipogonadismo e della possibile interazione patogenetica delle due condizioni, studi di intervento e recenti review e metanalisi [23-25] hanno dimostrato un miglioramento di DM2 e ipogonadismo in seguito a trattamento con T.

2. Spermatogenesi

Come per gli studi relativi dell'asse IIT, la Letteratura relativa all'impatto del DM sulla spermatogenesi non è univoca. Cameron et al. [13], hanno esaminato, mediante l'impiego del microscopio ottico ed elettronico, le biopsie testicolari di 10 soggetti diabetici (4 con DM2 e 6 con DM1) caratterizzati da oligospermia o disfunzione erettile, osservando numerose anomalie, che principalmente includevano alterazioni dei tubuli, alterazione delle cellule del Sertoli e di Leydig, e sclerosi del compartimento interstiziale. Le giunzioni strette ("tight junctions") delle cellule del Sertoli e la morfologia delle cellule germinali risultavano normali, indicando che la barriera emato-testicolare non risultava alterata. Al contrario, Faerman et al. [26] hanno riportato, una normale morfologia interstiziale e una normale struttura delle cellule di Leydig, tuttavia associate ad una marcata ipospermatogenesi e a desquamazione epiteliale. In entrambi gli studi, le alterazioni del compartimento interstiziale, sebbene non sovrapponibili, erano considerate le più eclatanti, ed erano simili a quelle dell'interstizio testicolare osservato nelle biopsie testicolari del maschio anziano, suggerendo che la presenza di DM si associ ad un'accelerazione dei processi di invecchiamento [27]. Precedenti lavori hanno suggerito che le alterazioni endocrine osservate nei maschi diabetici fossero simili a quelle osservate nei soggetti anziani, come la presenza di ridotti livelli di T e DHEAS e di alterazioni microvascolari [13]. Alcuni Autori hanno valutato i livelli di insulina nel liquido seminale al fine di determinare non solo se il deficit di insulina in vivo avesse effetti positivi o negativi sul metabolismo degli spermatozoi, ma anche per capire se questa influenzasse o meno il microambiente dei tessuti circostanti. È stato dimostrato un incremento dei livelli di insulina seminale rispetto a quelli plasmatici, mentre Hicks et al. [28] hanno suggerito un effetto stimolante diretto dell'insulina seminale sul metabolismo degli spermatozoi. Studi successivi

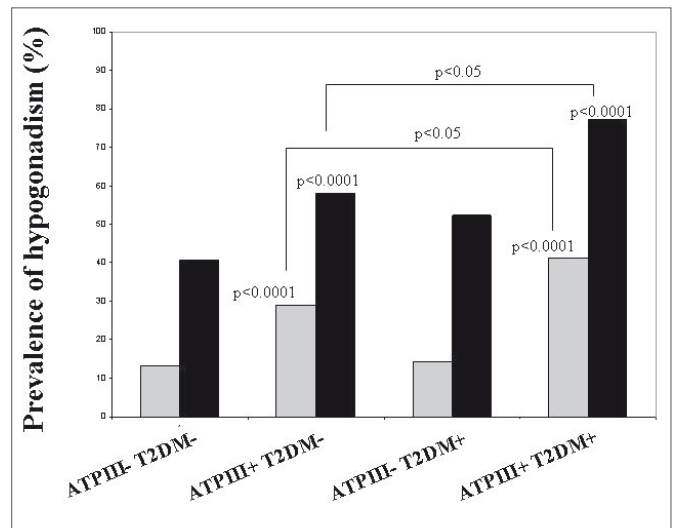


Figura 1.

Prevalenza di ipogonadismo (testosterone totale < 10.4 nmol/l) corretta per età in pazienti con o senza sindrome metabolica (SM) (criteri NCEP-ATPIII) e diabete mellito di tipo 2 (T2DM). ATPIII - T2DM- = pazienti senza SM e T2DM; ATPIII + T2DM - = pazienti con SM ma non T2DM; ATPIII- T2DM+ = pazienti con T2DM ma non SM; ATPIII+ T2DM + = pazienti con SM e T2DM.

hanno confermato la presenza di più elevate concentrazioni di insulina seminale nei soggetti diabetici, e, studiando eiaculati seriali, hanno osservato che tali concentrazioni derivavano dalle secrezioni delle vescichette seminali. Tuttavia non sono state riscontrate differenze nella qualità del seme dei soggetti DM rispetto ai sani.

La maggior parte degli studi clinici ha riportato, nei soggetti con DM, alterazioni dei parametri seminali da lievi a moderate. I risultati dei diversi studi sembrano dipendere dal grado di controllo metabolico e dalla presenza o meno di neuropatia. Padron et al. [18] hanno riportato una riduzione del volume dell'eiaculato e della motilità degli spermatozoi in pazienti con DM1. I pazienti caratterizzati da miglior controllo glicemico mostravano migliori parametri seminali. Pazienti con neuropatia periferica mostravano una riduzione del volume dell'eiaculato e della concentrazione e della motilità degli spermatozoi. In contrasto con i precedenti studi, Dinulovic e Radonjic [29] non hanno riportato alterazioni nei parametri seminali di 9 pazienti con DM1 e 45 con DM2, confrontati con soggetti sani. Ali et al. [30] hanno riportato un'associazione tra DM, riduzione del volume dell'eiaculato e altre alterazioni seminali in un ampio studio prospettico condotto su soggetti con DM1 e DM2. Pazienti con neuropatia e riduzione del volume seminale presentavano anche una ridotta motilità. La presenza di neuropatia appariva come il miglior predittore di alterazioni seminali, che tuttavia rappresenta verosimilmente più il risultato di un disordine dell'eiaculazione che non un effetto diretto negativo sulla spermatogenesi. Non è da dimenticare come alcuni Autori abbiano suggerito come lo stress ossidativo possa giocare un ruolo patogenetico nell'alterazione della funzione riproduttiva dei soggetti con DM (vedi per review 5). È stato osservato, infatti, nel DM, un'elevata prevalenza di danno del DNA nucleare spermatico legato all'effetto della glicazione proteica con formazione degli AGE (Advanced Glycation End product) e

dei loro recettori nel tratto riproduttivo maschile [31]. Inoltre, è stato riportato da alcuni Autori [32], valutando una popolazione di pazienti diabetici con infertilità primaria e infezione delle ghiandole accessorie maschili (MAGI, "Male Accessory Gland Infection"), che l'associazione di DM e MAGI correla con la presenza di leucocitospermia e con l'incremento della produzione di radicali dell'ossigeno (ROS, Radical Oxygen Species) senza tuttavia associarsi ad un'alterazione dei parametri seminali convenzionali.

3. Disturbi dell'eiaculazione

Il riflesso eiaculatorio consiste in una sequenza di eventi neuromuscolari coordinati sia a livello centrale che periferico. Il controllo centrale è esercitato principalmente dai sistemi serotonergico (inibitorio) e dopaminergico (facilitatorio). Il controllo periferico è esercitato invece dai sistemi ortosimpatico e parasimpatico/somatico, che modulano, rispettivamente, due distinte fasi: l'emissione e l'espulsione. L'emissione, modulata dal sistema nervoso ortosimpatico, consiste in una serie coordinata di contrazioni della muscolatura liscia di numerose strutture del tratto genitale maschile che convogliano lo sperma verso il bulbo dell'uretra. Qui lo sperma viene bloccato nella sua progressione anterograda dallo sfintere uretrale esterno, mentre la chiusura dello sfintere uretrale interno (collo vescicale) garantisce che non si verifichi reflusso in vescica. L'emissione non è caratterizzata da alcuna sensazione di elevata intensità; essa rappresenta piuttosto il graduale avvicinamento all'orgasmo. L'espulsione consiste invece nel passaggio dello sperma attraverso l'uretra e nella sua propulsione anterograda verso l'esterno. Questa fase è modulata dal controllo del sistema nervoso parasimpatico e somatico e coinvolge la contrazione ritmica della muscolatura perineale. La fase di espulsione si associa alla piacevole sensazione dell'orgasmo.

Il DM è una nota causa di neuropatia autonoma e le alterazioni neuropatiche a carico delle fibre simpatiche che innervano il collo vescicale possono determinare nei soggetti con DM eiaculazione retrograda (ER) parziale o completa, con immissione degli spermatozoi in maniera retrograda in vescica. Ellemberg e Weber [33] hanno dimostrato la presenza di ER parziale o completa in 7 pazienti con DM1, associata alla presenza di una vescica neurogena e di neuropatia periferica. Greene e Kelais [34] hanno riportato un'associazione tra disturbi eiaculatori e disordini autonomici periferici in 5 pazienti diabetici con ER. Dinulovic e Radonjic [29] hanno riportato un'incidenza del 6% di ER in 54 pazienti diabetici con disturbo della sessualità. Sexton and Jarow [9] hanno riportato che il disturbo dell'eiaculazione rappresenti la più comune causa di infertilità nei diabetici afferenti ad un centro per infertilità di coppia. La reale incidenza di ER tra i soggetti diabetici è difficile da accertare. Le percentuali attualmente note probabilmente sottostimano l'incidenza attuale. Esiste probabilmente una percentuale significativa di soggetti diabetici i cui disturbi eiaculatori restano misconosciuti, o perché riescono a ottenere una gravidanza prima di sviluppare il disordine, o perché non desiderano figli [9]. Tuttavia, quando un paziente diabetico si presenta alla nostra attenzione per infertilità da fattore maschile, è necessario indagare in primis la funzione eiaculatoria. Inoltre, i pazienti con DM possono anche sviluppare disturbi dell'emissione, in cui gli spermatozoi non raggiungono l'uretra posteriore a causa

dell'assenza di peristalsi dei dotti deferenti [9]. Infine, è stato riportato che i pazienti diabetici possono sviluppare atonia delle vescichette seminali (VS), oppure della vescica e dell'uretra. In particolare, alcuni Autori hanno valutato, mediante ecografia transrettale, le caratteristiche delle VS in pazienti con DM. In un primo studio [35], gli Autori hanno valutato numerosi parametri ecografici delle VS, confrontando soggetti infertili con DM2, soggetti sani con infertilità idiopatica e soggetti infertili con MAGI. I risultati ottenuti hanno evidenziato che pazienti con DM presentavano un rapporto fondo/corpo delle VS maggiore rispetto ai pazienti con MAGI, e inoltre un ridotto diametro antero-posteriore del corpo delle VS rispetto ai controlli sani e ai soggetti con MAGI. In un secondo studio, gli stessi Autori hanno studiato le caratteristiche delle VS di soggetti infertili con DM2 associato a neuropatia sintomatica, in relazione alla durata di malattia. Tutti i pazienti diabetici presentavano un più elevato rapporto fondo/corpo e una minore differenza del diametro antero-posteriore del corpo delle VS, valutato prima e dopo eiaculazione. In conclusione, pazienti infertili con DM e neuropatia presentavano caratteristiche ecografiche delle VS suggestive per atonia, e la maggior durata di malattia era associata a reperti ecografici più eclatanti. Infine, alcuni studi [36] hanno valutato l'effetto del sildenafil, noto inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, sui parametri spermatici di pazienti diabetici con o senza neuropatia. La somministrazione cronica di sildenafil in pazienti con DM1 o DM2 e neuropatia si associava ad una riduzione nella concentrazione spermatica e nel numero di spermatozoi per eiaculato, ad un incremento della motilità e del volume dell'eiaculato e ad una morfologia spermatica invariata. Al contrario, non è stato notato alcun effetto del sildenafil sui pazienti diabetici senza neuropatia. Tali studi suggeriscono un effetto neurofisiologico del sildenafil solo nei soggetti diabetici con neuropatia. Infatti, il sildenafil sembra migliorare la performance delle cellule muscolari lisce del tratto riproduttivo alterate dalla neuropatia (atonia vescicale e uretrale).

OBESITÀ E INFERTILITÀ MASCHILE: CENNI

L'obesità rappresenta sempre più un problema di salute pubblica di proporzioni epidemiche. Si stima che negli Stati Uniti circa il 70% della popolazione adulta sia oggi sovrappeso o obesa, mentre la prevalenza di sovrappeso e obesità in Italia è circa del 50%. La maggior parte dei paesi sviluppati riporta un'elevata prevalenza di sovrappeso o obesità in uomini e donne in età fertile, e questo fenomeno è attualmente in aumento [37]. È noto che sovrappeso e obesità viscerale si associano a conseguenze negative sia sul metabolismo glucidico che su quello lipidico [38] e negli ultimi anni sta emergendo anche un possibile impatto negativo sulla fertilità. Se tale associazione è stata ben documentata nel sesso femminile, al contrario, l'impatto sulla salute riproduttiva del maschio non è stata ancora completamente chiarita [37]. Recenti studi di popolazione suggeriscono un maggior rischio di subfertilità nelle coppie in cui il maschio è obeso e come l'infertilità da fattore maschile sia associata ad una maggiore incidenza di obesità, tuttavia, una recente metanalisi [39] non ha confermato l'esistenza di un'associazione tra elevato indice di massa corporea (IMC) e alterazione dei parametri seminali. La riduzione dei livelli degli androgeni circolanti e della SHBG, riscontrata nei soggetti

sovrappeso o obesi, associata ad un incremento dei livelli degli estrogeni circolanti, potrebbe giocare un ruolo nell'associazione tra alterazione dei parametri seminali e elevato IMC [37]. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca [8] ha osservato che soggetti con più elevato IMC presentavano una maggiore prevalenza di segni biochimici (interleuchina 8) e alterazioni ecocolor-doppler suggestivi per la presenza di prostatite, sebbene non clinicamente conclamata. Nel nostro studio, in accordo a recenti metanalisi, non abbiamo osservato una relazione significativa tra IMC e parametri seminali.

SINDROME METABOLICA (SM) E INFERTILITÀ MASCHILE: CENNI

La sindrome metabolica (SM) è un insieme di fattori metabolici condizionati dall'insulino-resistenza, utile per identificare soggetti ad elevato rischio per DM2 e malattie cardiovascolari. Essa rappresenta una costellazione di alterazioni quali il sovrappeso (grasso viscerale), la dislipidemia, l'ipertensione e l'alterato metabolismo glucidico [4]. Sebbene siano state proposte diverse definizioni di SM, i criteri proposti dal National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) sono quelli più frequentemente impiegati nella ricerca clinica. La prevalenza della SM negli Stati Uniti è stata stimata circa 24%. È stato dimostrato che i soggetti con SM presentano un'elevata prevalenza di bassi livelli di T totale, T libero e SHBG. Pertanto, alcuni Autori

hanno suggerito l'ipogonadismo come parametro aggiuntivo della costellazione di alterazioni che caratterizzano la SM [40].

CONCLUSIONI

La prevalenza del DM nei soggetti subfertili è circa 0.7-2.7%, mentre la prevalenza di subfertilità nei soggetti con DM varia dal 35 al 52%, in base ai diversi studi considerati. L'impatto del DM sulla fertilità maschile appare limitata ad un basso numero di soggetti che si rivolgono ai centri specialistici per eseguire una procreazione medicalmente assistita. La maggior parte dei soggetti con DM1 e DM2 risulta fertile, ma questo aspetto non è mai stato valutato in maniera prospettica nella popolazione giovane. Esistono alcune evidenze che suggeriscono che endocrinopatie (ipogonadismo) o disordini della spermatogenesi possano rappresentare causa di infertilità nel DM. È possibile che il DM determini un'accelerazione del normale processo degenerativo legato all'invecchiamento che si osserva nel testicolo con l'avanzare dell'età. Tuttavia, sembra che la maggior parte delle alterazioni seminali riportate negli studi clinici controllati possa essere spiegata dalla presenza di neuropatia associata ad un disturbo dell'eiaculazione, modesto o conclamato. Il disturbo dell'eiaculazione può manifestarsi attraverso una riduzione del volume dell'eiaculato (eiaculazione retrograda, atonia delle vescichette seminali), una ridotta concentrazione spermatica (atonia dei dotti deferenti), o una riduzione della motilità spermatica.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Annali SID-AMD 2010
2. Krausz C and Forti G. Clinical aspects of male infertility. *Results Probl Cell Differ*. 2000;28:1-21.
3. Forti G and Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4177-4188.
4. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl*. 2008;29:251-259.
5. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Sperm Parameters: A Brief Review. *J Androl*. 2011a Apr 7. [Epub ahead of print]
6. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:215-219.
7. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med*. 2009;6:2878-2887.
8. Lotti F, Corona G, Colpi GM, Filimberti E, Degli Innocenti S, Mancini M, Baldi E, Noci I, Forti G, Adorini L, Maggi M. Elevated Body Mass Index correlates with Higher Seminal Plasma Interleukin 8 Levels and Ultrasonographic Abnormalities of the Prostate in Men attending an Andrology Clinic for Infertility. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]
9. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology*. 1997;49:508-513.
10. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol*. 2009;41:777-784.
11. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. *J Urol*. 1987;138:190-194.
12. Jelodar G, Khaksar Z, Pourahmadi M. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers. *J Physiol Sci*. 2009;59:377-382.
13. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *Anat Rec*. 1985;213:53-62.
14. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990;132:895-901.
15. Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;5:405-411.
16. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2636-2641.

17. Distiller LA, Sage1 J, Morley JE, Seftel HC: Pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1975;24:378-380.
18. Padron RS, Dambay A, Suarez R, Mas J: Semen analyses in adolescent diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984;21:115-121.
19. Garcia-Diez LC, Corrales Hernandez JJ, Hernandez-Diaz J, Pedraz MJ, Miralles JM: Semen characteristics and diabetes mellitus: significance of insulin in male infertility. *Arch Androl* 1991;26: 119-128.
20. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, Lotti F, Chiarini V, Fedele D, Forti G, Maggi M. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2007;4:1038-1045.
21. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;143:889-897.
22. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23:490-494.
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010a Oct 24. [Epub ahead of print]
24. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, FortiG, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8:272-283.
25. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and Metabolic Syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun 27. [Epub ahead of print]
26. Faerman I, Vilar O, Rivarola MA, Rosner JM, Jadzinsky MN, Fox D, Lloret AP, Bernstein-Hahn L, Saraceni D: Impotence and diabetes. Studies of androgenic function in diabetic impotent males. *Diabetes* 1972;21: 23-30.
27. Bishop MW. Ageing and reproduction in the male. *J Reprod Fertil Suppl* 1970;12: 65-87.
28. Hicks JJ, Rojas L, Rosado A: Insulin regulation of spermatozoa metabolism. *Endocrinology* 1973;92: 833-839.
29. Dinulovic D and Radonjic G. Diabetes mellitus/male infertility. *Arch Androl*. 1990;25:277-293.
30. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ. Semen analysis in insulindependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Androl*. 1993;30:47-54.
31. Mallidis C, Agbaje IM, Rogers DA, Glenn JV, Pringle R, Atkinson AB, Steger K, Stitt AW, McClure N. Advanced glycation end products accumulate in the reproductive tract of men with diabetes. *Int J Androl*. 2009;32:295-305.
32. La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Lanzafame F, Giammusso B, Vicari E. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2009a;34:1-9.
33. Ellenberg M and Weber H: Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1966;65: 1237-1246.
34. Greene LF and Kelalis PP: Retrograde ejaculation of semen due to diabetic neuropathy. *J Urol* 1967;98:696-698.
35. La Vignera S, Vicari E, Condorelli R, D'Agata R, Calogero AE. Ultrasound characterization of the seminal vesicles in infertile patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Radiol*. 2010[Epub ahead of print]
36. Ali ST, Rakkah NI. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy. *Pak J Pharm Sci*. 2007;20:36-42.
37. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007, 14:482-487.
38. Giannini S, Bardini G, Dicembrini I, Monami M, Rotella C.M., Mannucci E. Lipid levels in obese and non-obese subjects as predictors of fasting and post-load glucose metabolism. *Journal Clin Lipidol* 2011 Oct. [Epub ahead of print]
39. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010, 16:293-311.
40. Corona G, Mannucci E, Schulman C, Petrone L, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol*. 2006;50:595-604.

