



il bollettino
di ginecologia endocrinologica



Raccolta Monografie
2012



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2012 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

Obesità e sindrome metabolica (sm): impatto endocrino-ginecologico in perimenopausa <i>Susanna Santagni, Federica Ricchieri, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Giovanna Bosco, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Alessandro D Genazzani</i>	1
Terapia dell'infertilità maschile nel soggetto con diabete mellito <i>Francesco Lotti, Mario Maggi, Stefano Giannini</i>	6
Diagnosi ecografica della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) <i>Elena Morotti, Isabella Zanetti, Cesare Battaglia</i>	11
Progestinici e fibromatosi uterina <i>Anna Lisa Campedelli, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Alessia Prati, Giovanna Bosco, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D. Genazzani</i>	19
L'uso del DHEA in menopausa <i>Alessia Prati, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli, Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Giovanna Bosco, Giulia Despini, Andrea R. Genazzani*, Alessandro D. Genazzani</i>	35
Menopausa, disturbi del sonno, squilibrio psico-neuro-endocrino-immunologico (P.N.E.I.), aging e patologie correlate <i>Ascanio Polimeni</i>	42
La fase luteale nella fisiologia e nella abortività: ruolo della secrezione steroidea <i>Paoletti AM, Perseu M, Batzella E, Cabiddu E, Cornacchia S, D'Alterio M, Fancello P, Indelicato M, Lai MC, Neri M, Marotto MF, Pilloni M, Orrù M, Zedda P, Melis GB</i>	52
La valutazione isteroscopica della cavità uterina e dell'endometrio in perimenopausa <i>Giampietro Gubbini, Daniela Nascetti, Elena Marra</i>	56

Obesità e sindrome metabolica (SM): impatto endocrino-ginecologico in perimenopausa

Susanna Santagni, Federica Ricchieri, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Giovanna Bosco, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Alessandro D Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

OBESITÀ E SINDROME METABOLICA (SM)

Per obesità si intende una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di massa grassa che produce un aumento di peso corporeo non normale. L'aumento di peso può determinarsi anche per altre cause, non dovute soltanto all'eccesso di massa grassa, ma alla presenza di ascite in caso di epatopatie o un aumento di massa magra nei culturisti o palestrati. Il peso ideale è in funzione dell'altezza e cambia tra uomo e donna, pertanto la definizione di eccesso di peso è da relazionarsi sempre al sesso e al rapporto tra altezza del soggetto e il suo peso oggettivo, ossia il BMI (Body Mass Index) che definisce il rapporto tra il peso espresso in Kg e l'altezza in cm².

In base a tale formula, il peso normale è caratterizzato da un BMI compreso tra 20-25, il sovrappeso ad un BMI tra 25-29 e l'obesità ad un BMI > 30, con 3 livelli crescenti di obesità all'aumentare del BMI.

Vengono classificati due tipi di obesità, a seconda della disposizione corporea del grasso: obesità ginoide, in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè glutei e cosce e l'obesità androide in cui il grasso si distribuisce centralmente a livello addominale, mesenterico e viscerale. Tale disposizione dell'adipe riflette la diversa conformazione del corpo maschile e femminile in funzione del ruolo ancestrale ricoperto dai due differenti generi: l'obesità androide (superiore) permette la corsa al maschio per la caccia o la fuga, mentre la disposizione ginoide (inferiore) protegge l'addome femminile e quindi la gravidanza sia in termini meccanici che energetici [1]. Il rap-

porto circonferenza vita/fianchi (WHR, Waist Hip Ratio) è la formula per valutare il grado di obesità superiore rispetto a quella inferiore, indicando la quantità di grasso intra-addominale. In un soggetto con BMI > di 25, un rapporto maggiore di 0,80 è indice di obesità androide, mentre minore di 0,75 di obesità ginoide.

La Sindrome Metabolica (SM) rappresenta un disordine altamente complesso ed eterogeneo, correlato ad un elevato tasso di mortalità e morbidità, nonché ad elevati costi economici e sociali. La sindrome colpisce il 20-25% della popolazione generale, la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo un picco di incidenza in soggetti di età compresa tra i 50 e i 60 anni; negli ultimi anni, tuttavia, è stata riportata un'aumentata incidenza in fasce di età sempre più giovanili. La SM è caratterizzata da obesità viscerale (androide), dislipidemia, alterato metabolismo glicidico e ipertensione arteriosa [1,2]. In considerazione del notevole impatto epidemiologico, economico e socio-sanitario assunto dalla SM, e considerando l'assenza di una definizione univoca del disturbo, negli ultimi decenni numerose società internazionali hanno mostrato un interesse crescente verso la sindrome. Tra i criteri diagnostici clinici e laboratoristici stilati più recentemente, i criteri dell'International Diabetes Federation (IDF) del 2005 risultano più restrittivi rispetto a quelli dell'Adult Treatment Panel III (ATPIII) del 2001 [2,3] Tabella1.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici sottesi non siano del tutto noti, si ritiene che la resistenza all'insulina, accompagnandosi a uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, potrebbe

Tabella 1
Confronto della diagnosi clinica della S. Metabolica secondo i criteri ATPIII e IDF

	Criteri ATP III	Criteri IDF
	Presenza di almeno tre fattori	
Circonferenza addominale	> 102 cm (uomo) > 88 cm (donna)	> 94 cm (uomo) > 80 cm (donna)
	Presenza di almeno altri due fattori	
Pressione arteriosa	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg
Trigliceridi	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Colesterolo HDL	< 40 mg/dL (uomo) < 50 mg/dL (donna)	< 40 mg/dL (uomo) < 50 mg/dL (donna)
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL

giocare un ruolo centrale nella patogenesi della sindrome stessa [2,4,5] Figura 1. L'insulino-resistenza è legata a vari ordini di fattori, tra cui un disturbo intrinseco/strutturale della cellula, per difetto della funzione recettoriale o post-recettoriale o a un disturbo acquisito, come nel caso dell'eccesso di peso (dal sovrappeso all'obesità) che aumenta le dimensioni delle cellule adipose e altera la meccanica del rapporto ormone-recettore. Si può avere insulino-resistenza anche per predisposizione familiare, nel caso di diabete familiare e obesità familiare e infine insulino-resistenza per varie combinazioni dei fattori elencati sopra. Si può quindi dedurre che l'insulino-resistenza è una condizione che accomuna l'obesità, quella androide-viscerale, con la sindrome metabolica Figura 1.

DALLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE ALLA COMPARSA DELLA SM

Sappiamo che l'aumento del peso corporeo dipende in genere dalla combinazione di 2 eventi: l'aumento dell'introito energetico e la riduzione del dispendio energetico dovuto all'attività fisica. È noto tuttavia che nelle donne sopra i 45-50 anni, pur in assenza di cambiamenti dello stile di vita, sia in termini di attività fisica che del comportamento alimentare, si assiste ad un progressivo aumento del peso corporeo, come evidenziato da Lovejoy et al [6]. Questo autore ha dimostrato che, lentamente, a cavallo dell'insorgenza della menopausa, si hanno vari eventi chiave: l'aumento della massa grassa dell'area addominale, parallelo all'ipoestrogenismo menopausale, con un peso che aumenta in modo lento ed un introito energetico che ha più tendenza a ridursi Fig. 2.

A cosa attribuire pertanto questo incremento ponderale e la diversa distribuzione del grasso, in specie nell'area addominale? Occorre prendere in considerazione gli effetti metabolici degli steroidi sessuali e la modificazione dei loro livelli durante la transizione menopausale.

Innanzitutto, è fondamentale conoscere la condizione metabolica di partenza, ossia se la donna, durante la vita fertile ha sofferto di alterazioni metaboliche, quali disfunzioni tiroidee, diabete e/o condizioni di insulino-resistenza, o presenta una storia di sovrappeso/obesità e se ha trascorso periodi con la PCOS (Sindrome dell'Ovaio Policistico). Infine l'esposizione a fattori ambientali, fin dalla nascita, porta a mantenere un peso corretto o viceversa ad aumentarlo, anche se la nostra biologia umana è predisposta ad avere la tendenza ad accumulare energia sotto forma di grasso al fine di non rischiare di essere privi di energia. Pertanto la nostra storia clinica, prima della transizione menopausale, condiziona le modificazioni metaboliche che subentreranno con essa.

Tuttavia, visto che i cambiamenti più marcati del peso e della distribuzione del grasso prendono luogo maggiormente nelle fasi peri o post-menopausali, è da ritenere che essi siano molto influenzati e/o dipendenti da delle modificazioni endocrino-metaboliche specifiche di tale periodo. Il passaggio tra vita fertile e post-menopausa è caratterizzato da importanti cambiamenti dei livelli estrogenici, con fasi alternate di iperestrogenismo e ipoestrogenismo e da un progressivo deficit progestinico. Sappiamo che un aumento del rapporto P/E2, tipico della fase luteale, induce l'aumento della temperatura corporea di 0,4°C [7]; questo comporta un aumento del dispendio energetico con elevazione del metabolismo basale di 200 kj (circa



Figura 1 - Schematismo degli eventi che dall'insulino-resistenza portano, nel tempo, agli eventi trombotici (da ref 2)

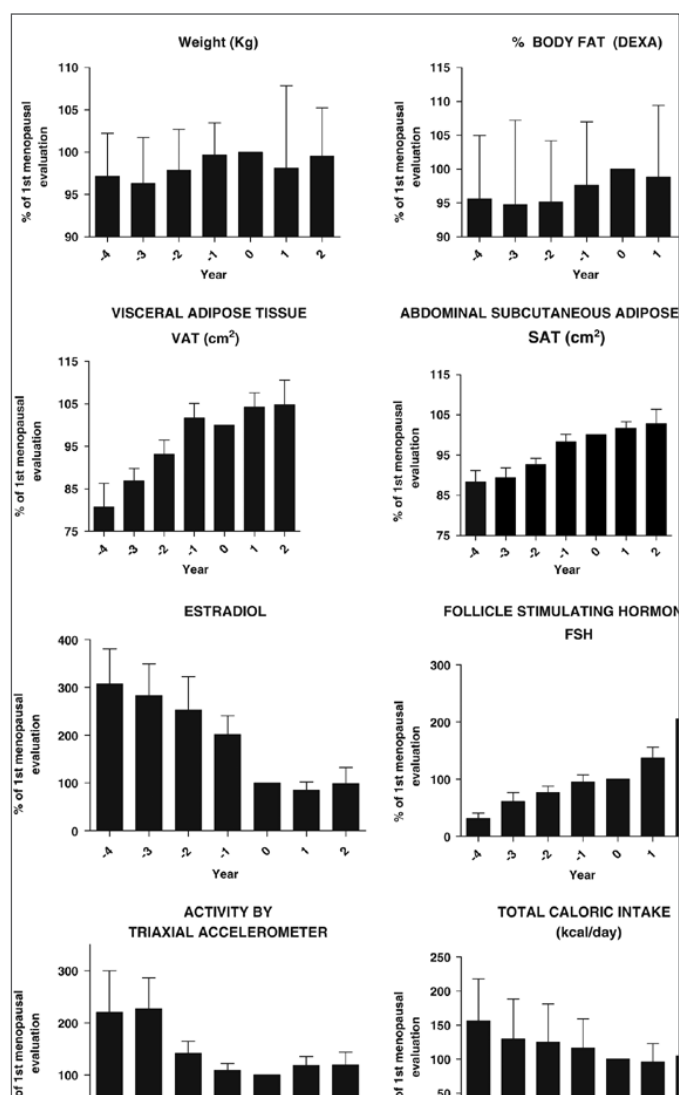


Figura 2 - I cambiamenti della massa grassa viscerale e sottocutanea sono in aumento nonostante il peso non aumenti in modo estremo. Si realizza comunque un aumento della massa grassa a discapito di quella magra (da ref 6).

50 kcal) al giorno [8]. Dato che il 75% del dispendio energetico è dato dal metabolismo basale, una sua riduzione comporta di conseguenza un aumento del peso [9] e in peri-menopausa/menopausa la fase luteale è alterata o assente, pertanto non si ha la salita dei livelli di progesterone, manca il dispendio energetico tipico della fase luteale (50 kcal per 12-14 giorni) e ciò partecipa al progressivo aumento della massa grassa, da varie cause ma anche da non consumo [10]. Inoltre si è osservato che il BMI ha una correlazione inversa con il progesterone in fase luteale, nelle donne in perimenopausa con oligomenorrea [11]. In parole povere la mancanza di una adeguata fase luteale o la mancanza di questa (come nelle anovulazioni croniche o nella menopausa) induce un minor dispendio energetico da parte del metabolismo basale che può arrivare ad essere di circa 9000 kcal all'anno, più o meno corrispondenti a circa 1-1.5 kg di tessuto adiposo, ovviamente non consumato e quindi in più rispetto al normale peso, mantenendo un regime alimentare stabile ed uno stile di vita identico a quello tenuto nel periodo in cui i cicli mestruali ovulatori erano presenti mensilmente.

Per quanto riguarda gli estrogeni, durante l'età fertile questi hanno un effetto bifasico sul metabolismo glicidico: bassi livelli, come da fase follicolare precoce, aumentano la sensibilità all'insulina, mentre alti livelli, come da fase follicolare tardiva, riducono la sensibilità all'insulina [12]. L'iperestrinismo relativo e poi assoluto, tipico dei cicli oligomenorroidici/amenorroidici della perimenopausa, induce quindi una maggiore tendenza all'accumulo di massa grassa per la riduzione della temperatura corporea e per la riduzione del metabolismo basale [13].

Man mano che la perimenopausa evolve a menopausa, la successiva e progressiva caduta dei livelli estrogenici della fase perimenopausale tardiva e l'assenza di estrogeni della fase menopausale, anche se a livelli minimi, causa un lento e progressivo aumento della resistenza all'insulina, favorito dall'aumento del cortisolo (tipico con l'aging e la menopausa) che induce gluconeogenesi e favorisce a sua volta la resistenza insulinica. Il GH, che favorisce il metabolismo dei grassi, diminuisce con l'ipoestrogenismo e questo produce un aumento del grasso a carico dei visceri addominali [14,15]. A sua volta, con l'aumento del grasso viscerale e del peso si ha anche una facilitazione all'aumento progressivo della resistenza insulinica, soprattutto a livello epatico. Ciò determina la necessità di una maggiore quantità di insulina per controllare la glicemia sia a livello sistemico che epatico (insulino-resistenza e iperinsulinemia). Di fatto la Sindrome Metabolica è iniziata.

COME GESTIRE LA SM, OBESITÀ E MENOPAUSA

In una paziente in pre-menopausa, oltre agli esami di routine si dovrebbe attentamente valutare la storia clinica, in particolare se da giovane ha sofferto di PCOS, se era in sovrappeso o vi siano stati recenti cambiamenti di peso, se vi sia familiarità con parenti di I° o II° grado per diabete e obesità e infine se ha mai sofferto di Sindrome Premestruale (PMS) o disturbi disforici ad essa correlati (PMDD). Ciò dipende dal fatto che è ormai assodato come l'insulino resistenza sia un elemento frequente nella PCOS, che si accompagna nel 50-60% dei casi al sovrappeso/obesità [16]. Inoltre è di recente dimostrazione che chi soffre in età fertile di PCOS con associata insulino-resistenza, ha un rischio doppio di soffrire di PMS/PMDD e di disturbi del tono dell'umore fino alla depressione, non solo in età ri-

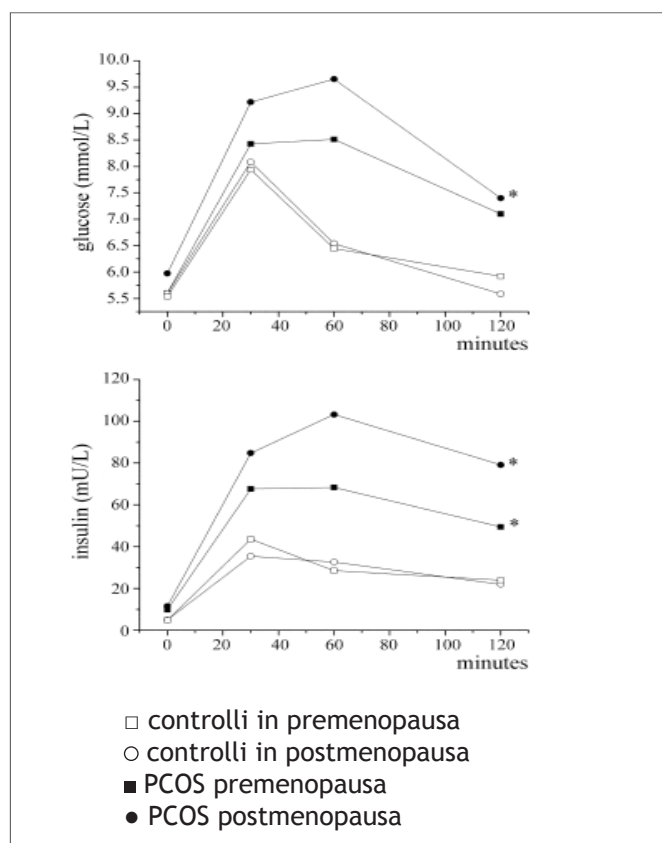


Figura 2 - L' AUC (area sotto la curva) è significativamente maggiore nelle pazienti con storia di PCOS rispetto ai controlli, P 0.007 (modificata da ref 21).

produttiva ma in particolare nella fase peri/post-menopausale [17]. Alla base di ciò, sembrerebbe esservi una ridotta produzione di neurosteroidi, in particolare Allopregnanolone, che è il più potente ansiolitico e antidepressivo endogeno [18].

Queste rilevazioni anamnestiche vanno quindi associate ai riscontri clinici peri-menopausali, valutando la presenza o meno di insulino-resistenza, anche in assenza di sovrappeso/obesità. Talvolta, infatti, le abitudini alimentari e/o lo stile di vita possono essere tali da non determinare un incremento ponderale, pur essendo presente una propensione all'insulino-resistenza svelabile con un OGTT (Oral Glucose Tollerance Test). L'alterata risposta a questo test può essere valutata eseguendo la modalità più breve dell'esame, ossia con 2 soli prelievi, ad esempio valutando l'insulinemia di base al tempo 0 e al tempo +60 o +90 minuti dal carico orale di zucchero (75 gr.): una risposta insulinemica superiore a 50-60 microU/ml è già indice di insulino-resistenza [19,20].

Questa situazione di predisposizione all'insulino-resistenza è stata recentemente dimostrata nelle donne in pre- e post-menopausa che avevano una storia clinica in età fertile di PCOS [21] Figura 3.

Nostri studi recenti [18] hanno dimostrato che nelle pazienti affette da PCOS e iperinsulinemia, i livelli plasmatici di Allopregnanolone, associati ad alterate dinamiche del surrene in risposta al desametasone e al bolo di ACTH, correlano con disturbi psicosociali quali disordini depressivi, insoddisfazione sessuale e bassa qualità di vita [18]. Questo spiegherebbe quanto dimostrato da altri studi [22] che, alla comparsa della perimenopausa, queste pazienti con PCOS presentano un rischio

elevato di soffrire di sintomi climaterici, in particolare quelli correlati alla carenza di neurosteroidi (i.e. allopregnanolone) come ansia, depressione, disturbi dell'umore, etc. , se nessun trattamento viene proposto per ridurre l'insulino-resistenza e promuovere il calo ponderale.

A tal proposito, l'unica cura per l'Obesità/Sindrome Metabolica è la sua prevenzione: fondamentale è l'equilibrio alimentare, altrettanto importante è svolgere attività fisica per accelerare i consumi, ad esempio almeno 35-40 minuti al giorno di camminata veloce e, se necessario, fare anche psicoterapia come supporto motivazionale. Per quanto riguarda i farmaci, questi vanno proposti, se necessari, in abbinamento e non in sostituzione alla dieta. Tra questi vanno citati la Metformina, farmaco anti-diabetico ipoinsulinemico, che agisce grazie all'aumentato up-take del glucosio, il Myoinositolo e il chiroinositolio che riducono l'insulino-resistenza mediante un miglioramento dell'efficienza post-recettoriale. Altri farmaci come Orlistat e

Rimonabant vengono utilizzati più raramente in quanto meno maneggevoli in ambito ginecologico.

In conclusione, riteniamo che il sovrappeso, l'obesità e la SM nel periodo di transizione menopausale abbiano un legame stretto con il mondo ormonale che cambia. Le alterazioni del tono dell'umore, la depressione, la PMS/PMDD, frequenti segni clinici del passaggio peri-menopausale, sono strettamente legati a turbe della funzione ormonale che vede livelli di progesterone ed estrogeni sempre più bassi. Questo evento condiziona anche l'aumento dell'insulino-resistenza e facilita alterazioni funzionali del SNC indotte da bassi livelli di neurosteroidi e dal cortisolo. Se la paziente, inoltre, è stata per lunghi periodi, durante la sua vita fertile, una PCOS con sovrappeso/obesità non curati, l'insulino-resistenza le ha indotto una progressiva predisposizione sia alla Sindrome Metabolica in età "over 45" sia a disturbi del tono dell'umore, acuiti ancor di più dall'incipiente ipoestrogenismo della menopausa.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Genazzani AD, Vito G, Lanzoni C, Strucchi C, Mehmeti H, Ricchieri F, Mbusnum MN. 2005. La Sindrome metabolica Menopausale. *Giorn. It. Ost. Gin.* 11/12: 487-493
2. Donadio F, Masserini B, Benetti E, Orsi E, Beck-Peccoz P. "La Sindrome Metabolica" *Ligandassay*, 2007 Marzo; vol 12(1):39-44.
3. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. "The metabolic syndrome" *Lancet* 16, 2010
4. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. "Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis" *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(2):145-152
5. Palomba S, Falbo A, Di Cello, Zullo F. "Sindrome metabolica, obesità e insulino-resistenza: implicazioni riproduttive" *Ginecogramma*, anno XXXIII, n°3, Giugno 2011: 10-12
6. Lovejoy JC, Champagne CM, De Longe L, Xie H, Smith SR. "Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition" *Int J Obes* 2008 Jun; 32(6): 949-958
7. Cagnacci A, Volpe A, Paoletti AM, Melis GB. "Regulation of the 24-hour rhythm of body temperature in menstrual cycles with spontaneous and gonadotropin-induced ovulation." *Fertil Steril* 1997 Sep;68(3):421
8. Webb P "24-hour energy expenditure and the menstrual cycle" *Am J Clin Nutr* 1986, 44: 14
9. Ravussin L "Reduced rate of energy expenditure as a risk factors for a body- weight gain" *N Engl J Med* 1998, 18: 467
10. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. "Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution" *Climateric* 1999, Mar 2,(1):37-44.
11. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, Luborsky JL, Matthews KA, McConnell D, Randolph JF Jr, Gold EB, Greendale GA, Korenman SG, Powell L, Sowers MF, Weiss G. "Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *JCEM* 2008 May; 93(5):1711-1721
12. Cagnacci A, Zanin R, Caretto S, De Toni A, Cannoletta M, Volpe A "Incremento ponderale e modificazioni del metabolismo glucidico" *Riv It Ost Gin* 2008, 19: 840
13. Dos Reis CM, De Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. "Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen" *Maturitas* 2003 Sep 25; 46(1): 59-68
14. Veldhuis JD, Bowers CY. Sex-steroid modulation of growth hormone (GH) secretory control: three-peptide ensemble regulation under dual feedback restraint by GH and IGF-I" *Endocrine* 2003 Oct 22(1): 25-40
15. Walenkamp JD, Wit JM. "Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis" *Horm res* 2006; 66(5): 221-30
16. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C "Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome" *Women's Health* 2010 Jul;6 (4):577-593
17. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M, Petraglia F, Genazzani AR "Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome" *Eur J Endocrinol* 2000 Mar 142(3): 269-273
18. Genazzani D, Chierchia E, Rattighieri E, Santagni S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani AR "Metformin administration restores allopregnanolone response to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation in overweight hyperinsulinemic patients with PCOS" *Gynecol Endocrinol* 2010 Sep;26(9): 684-689

19. Genazzani AD, Strucchi C, Luisi M, Casarosa E, Lanzoni C, Baraldi E, Ricchieri F, Mehmeti H, Genazzani AR "Metformin administration modulates neurosteroids secretion in non-obese amenorrhoic patients with polycystic ovary syndrome" *Gynecol Endocrinol*. 2006 Jan;22(1):36-43
20. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. "Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome" *Gynecol Endocrinol*. 2008 Mar;24(3):139-144
21. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Järvelä I, Ruokonen A, Tapanainen JS. "Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS" *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1827-1834
22. Kerchner A., Lester W., Stuart SP, Dokras A. "Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study" *Fertil Steril* 2009, 91:207-212.

Diagnosi ecografica della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Elena Morotti, Isabella Zanetti, Cesare Battaglia
GINECOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA,
ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è uno dei disordini più comuni e largamente studiati nell'endocrinologia ginecologica. L'eterogeneità dei suoi aspetti clinici ed endocrinologici rende ragione della difficoltà nell'ottenere un accordo generale per una corretta diagnosi.

La PCOS, nella sua forma classica, è caratterizzata da infertilità, oligo-amenorrea, irsutismo, acne o seborrea ed obesità (1). I dati epidemiologici riguardanti la prevalenza della PCOS sono variabili. Nel 1951 Vara (2), in una serie di 12.160 laparotomie ginecologiche non selezionate, ha individuato ovaie policistiche (PCO) nell'1.4% dei pazienti. Sommers e Wadaman (3), pochi anni dopo, hanno diagnosticato in 740 autopsie la tipica espressione ovarica della PCOS nel 3.5% dei casi. Knochenhauer (4) ha riportato, in uno studio basato su 277 donne bianche e afroamericane, una prevalenza generale di PCOS del 4.0-4.7% nelle donne bianche e del 3.4% nelle donne afroamericane. Inoltre, Adams e collaboratori (5), usando l'ecografia transaddominale, hanno rilevato la presenza di ovaie policistiche nel 26% delle pazienti con amenorrea, nell'87% delle pazienti con oligoamenorrea e nel 92% delle donne con irsutismo. Infine, usando un approccio epidemiologico, Hull (6) ha calcolato una possibile incidenza della PCOS nel 90% delle pazienti oligoamenorreiche infertili e nel 37% delle pazienti amenorreiche infertili.

PATOFISIOLOGIA

Nonostante la grande quantità di studi epidemiologici, clinici, biochimici e sperimentali presenti in letteratura, l'eziologia e la patofisiologia della PCOS non sono ancora del tutto chiare. Classicamente, la sindrome sembra avere inizio con un incremento dei livelli di androgeni circolanti dovuto ad un'aumentata funzione surrenalica pre- o peripuberale. La conversione di androgeni in estrogeni da parte del tessuto adiposo e/o cerebrale ed il conseguente aumento dei livelli di estrogeni, è responsabile dell'alterazione del pattern di secrezione ipofisaria dell'LH. Questo, a sua volta, stimola la teca ovarica a secernere androgeni (7). Queste modificazioni endocrinologiche si riflettono nei tipici cambiamenti morfologici dell'ovaio. Iperinsulinemia ed insulino resistenza sono riscontri comuni nelle pazienti affette da PCOS (8). E' ben noto come l'iperinsulinemia possa portare ad un'aumentata produ-

zione di androgeni da parte delle ovaie ed all'aumento della conversione di testosterone in 5 α -diidrotosterone. Poretsky e Piper (9) hanno supposto che elevati livelli di LH ed iperinsulinemia agiscano in maniera sinergica inducendo iperplasia dello stroma e della teca ovarica, iperandrogenismo ed atresia follicolare. La conseguente predominanza di cellule secernenti androgeni può essere responsabile delle manifestazioni cliniche della PCOS.

A sostegno dell'ipotesi di una trasmissione genetica della sindrome è stata evidenziata un'associazione tra PCOS materna ed ovaie policistiche nelle figlie (10, 11). Inoltre, si ritiene che le ovaie policistiche nell'infanzia possano essere considerate segno di una predisposizione genetica alla PCOS e che fattori ambientali (prevalentemente nutrizionali) possano condizionare la presentazione clinica e biochimica della sindrome nell'adulto (12, 13). Tuttavia, le basi genetiche della PCOS e le modalità ereditarie restano incerte. Diversi geni sembrano coinvolti nella patogenesi della sindrome: geni che codificano per gli enzimi della cascata della steroidogenesi e geni coinvolti nella secrezione, nell'attività e nell'azione dell'insulina (14).

DIAGNOSI

I criteri diagnostici per la definizione della PCOS sono eterogenei e sono stati sottoposti a revisione nel corso degli ultimi anni. La conferenza, nel 1990, del National Institute of Health (NIH) (15) raccomandava che i criteri diagnostici includes-

- » oligo o anovulazione
- » evidenza biochimica di iperandrogenismo
- » esclusione della presenza di altri disordini endocrini che potessero provocare irregolarità mestruale ed iperandrogenismo
- » Successivamente, la Consensus Conference ASRM/ESHRE (Rotterdam, 2003) (16) ha previsto che, per una diagnosi corretta di PCOS, fosse necessaria, in assenza di altre patologie (ad es. iperplasia congenita surrenale, tumori androgeno secernenti, sindrome di Cushing), la presenza di almeno 2 su 3 dei seguenti criteri:
- » oligo o anovulazione
- » segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
- » ovaie policistiche (volume ovarico ≥ 10 cm³; ≥ 12 fol-

licoli di dimensioni comprese fra 2 e 9 mm)
Nel 2006 l'Androgen Excess PCOS Society (17) ha proposto che fossero escluse dalla diagnosi di PCOS le pazienti che non presentassero segni clinici o biochimici di iperandrogenismo. Per parlare di PCOS è necessario quindi la contemporanea presenza di:

- » iperandrogenismo
- » oligo o anovulazione e ovaie policistiche
- » esclusione di altre patologie che possano portare ad un eccesso di androgeni

Le manifestazioni cliniche della PCOS variano enormemente e complicano la diagnosi. I sintomi più frequenti sono: irsutismo (69%), infertilità (74%) e disordini mestruali (79%) (27). La complessità delle interazioni patofisiologiche e l'eterogeneità delle espressioni cliniche sono responsabili della mancanza di specifici test ormonali utili per la diagnosi.

L'avvento dell'analisi ecografica delle ovaie ha fornito il più grande contributo alla diagnosi della PCOS. Questa tecnica non invasiva ha un alto tasso di concordanza con la laparoscopia e l'analisi istologica. In presenza di iperandrogenismo e disordini mestruali, l'ecografia può essere considerata la tecnica "gold standard" per la diagnosi della sindrome.

OVAIE POLICISTICHE ED ECOGRAFIA PELVICA

Nei primi anni '70 Katochwil (19), tramite l'ecografia, descrisse le modificazioni uterine ed ovariche durante il ciclo mestruale. Adams e coll. (20), nel 1986, definirono i criteri per la diagnosi ecografica di PCO: presenza di ovaie di volume aumentato ($>8 \text{ cm}^3$); e presenza di piccole (2-8 mm), multiple (≥ 10) cisti periferiche distribuite attorno ad un nucleo di stroma ecodenso. L'ecografia transaddominale, tuttavia, non permette un'adeguata valutazione ovarica in circa il 42% dei casi (21). Le cause sono rappresentate da: obesità, ridotta risoluzione dei trasduttori a bassa frequenza, vescica piena con conseguente alterazione dell'anatomia pelvica (39, 40). L'approccio transvaginale (TV) evita la necessità del riempimento vescicale e permette di limitare i problemi di

attenuazione e gli artefatti associati all'obesità. Inoltre, l'ecografia TV ha il vantaggio di una migliore risoluzione, miglior visualizzazione degli organi pelvici e maggior compliance da parte delle pazienti (22).

Seguendo le indicazioni poste nel corso del congresso di Rotterdam (16), la diagnosi di ovaio policistico (PCO) è risultata basata unicamente sulla valutazione del volume ovarico e del numero dei follicoli. Tale approccio, tuttavia, non tiene conto delle variabili individuali [numero e distribuzione dei follicoli -peripheral cystic pattern (PCP; Figura 1) e general cystic pattern (GCP; Figura 2)-] (23, 24) e dell'evoluitività della sindrome. Né, tantomeno, tiene conto delle caratteristiche stromali (Figura 1 e 2) e vascolari dell'ovaio (Figura 3).

Solitamente le modificazioni ecografiche sono presenti in entrambe le ovaie ed interessano l'intero organo. Tuttavia sono stati descritti alcuni casi di ovaie policistiche unilaterali ed ovaie policistiche parziali (Figura 4) (25, 26).

ECOGRAFIA TRI-DIMENSIONALE (3D)

L'ecografia TV bidimensionale (2D) consente di visualizzare soltanto sezioni bi-dimensionali di strutture tri-dimensionali come l'ovaio. Di contro, l'approccio 3D permette uno studio simultaneo dei tre piani ortogonali e consente l'acquisizione di volumi che includano l'organo d'interesse (Figura 5). Inoltre, la recente introduzione dell'ecografia 3D e l'uso di specifici software (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis -VOCAL- ed Automatic Volume Calculation -Sono AVC-) (Figura 6) ha permesso di rendere oggettivi alcuni parametri diagnostici considerati operatore-dipendente (conta follicolare, volume ed ecogenicità dello stroma ovarico e sua vascolarizzazione).

L'approccio tridimensionale ha permesso l'introduzione di nuovo parametro diagnostico: il rapporto volume stromale/volume ovarico (27). La tecnica risulta estremamente attendibile nel calcolo dello stroma ovarico (Figura 7). Inoltre, l'ecografia 3D permette anche una valutazione indiretta dell'ecogenicità stromale tramite il calcolo dell'intensità media del segnale



Figura 1: aspetto ecografico "classico" dell'ovaio policistico valutato mediante tecnica bidimensionale (2D) transvaginale (TV): alto numero di piccoli follicoli distribuiti perifericamente (Peripheral Cystic Pattern -PCP-) ad uno stroma altamente ecogenico

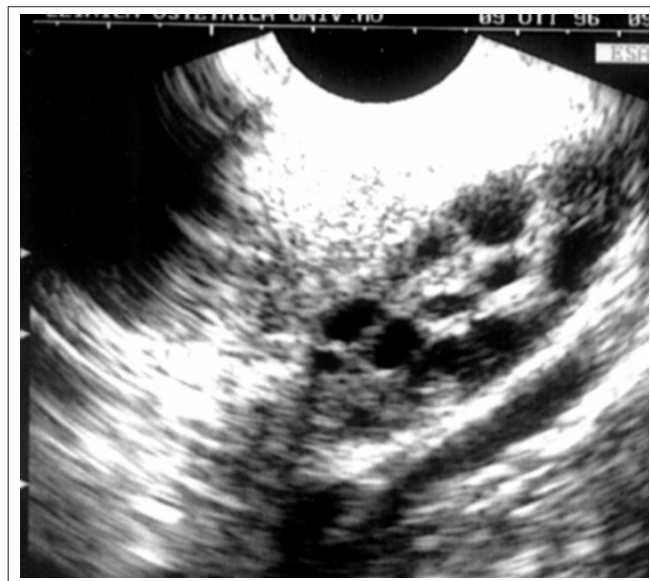


Figura 2: ovaio policistico con stroma ecodenso e follicoli sottocorticali ed intraparenchimali (General Cystic Pattern -GCP-). Approccio TV 2D.

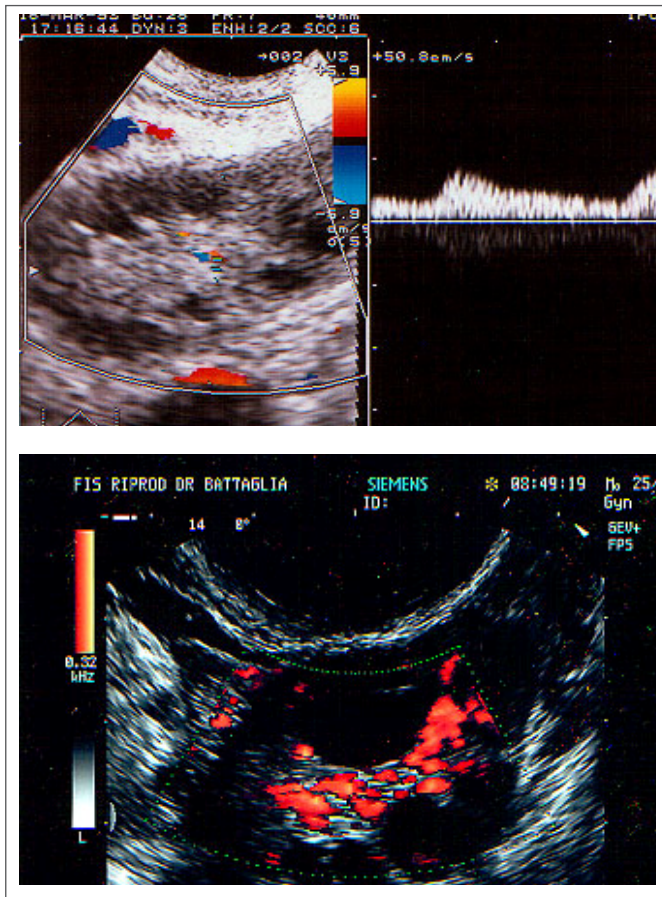


Figura 3: analisi Doppler-flussimetrica delle arterie intraovariche.
Sinistra: Color Doppler (caratterizzazione di piccole arterie stromali a bassa resistenza). Destra: Power Doppler (intensa vascolarizzazione stromale)



Figura 4: forma parziale di PCOS: le specifiche alterazioni interessano solo una porzione dell'ovaio (freccie bianche).
Approccio TV 2D.

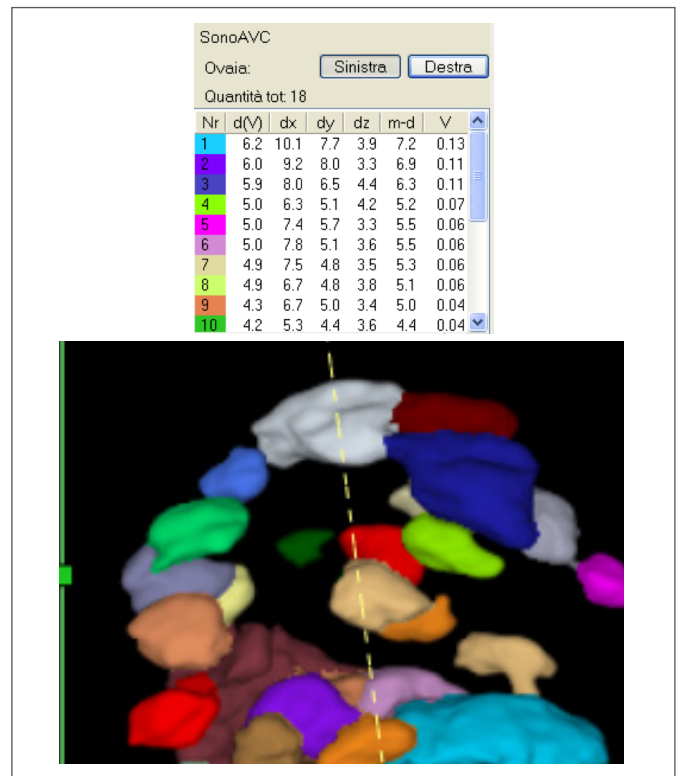


Figura 6: Sono AVC. Con tale tecnica è possibile quantizzare il numero dei follicoli/ovaio, il loro diametro medio ed il loro volume medio (sinistra). Inoltre, è possibile ottenere la ricostruzione tridimensionale a colori del volume follicolare (destra).

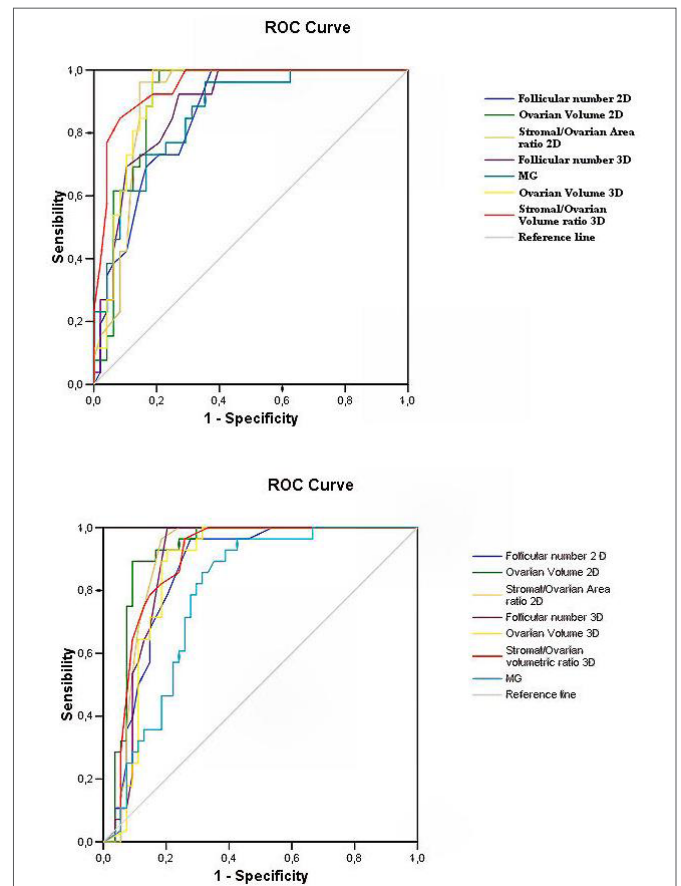


Figura 7: ROC curve delle diverse tecniche diagnostiche ecografiche nella valutazione della PCOS. Il rapporto volume stroma ovarico/ volume ovarico presenta il più alto indice di sensibilità.

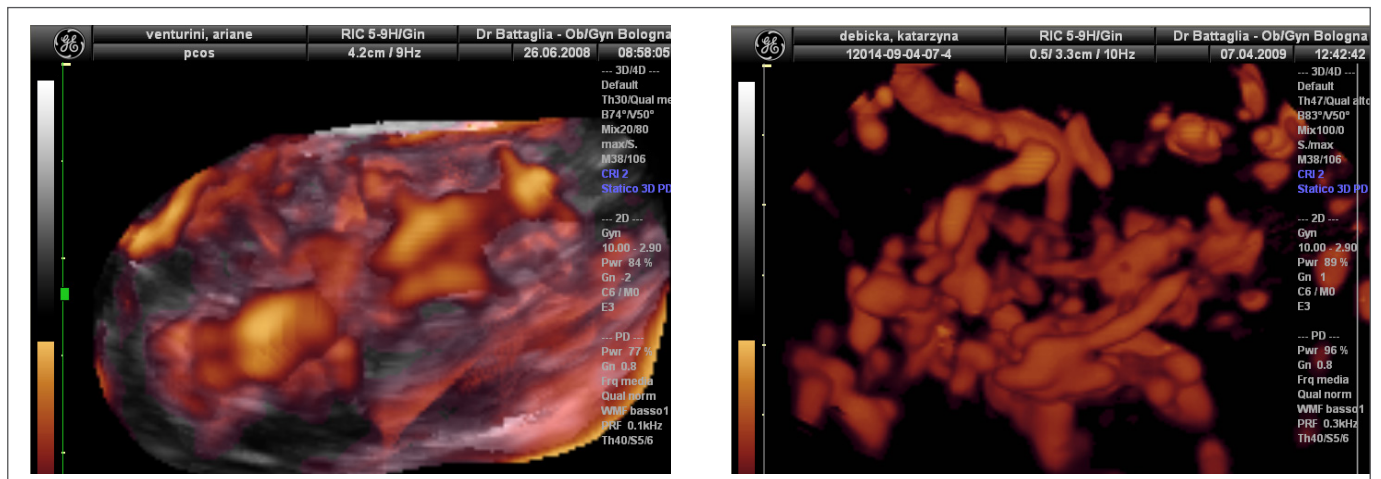


Figura 8: ricostruzione tridimensionale dell'ovaio e della sua vascolarizzazione.

Sinistra: ricostruzione "glass". Destra: ricostruzione "vascular"

dei voxel grigi (MG value): i valori di MG ottenuti risultano significativamente più alti nelle pazienti con PCOS rispetto ai controlli.

La conferma di un'intensa vascolarizzazione dello stroma ovarico si è avuta anche con l'uso dell'ecografia 3D Power Doppler (Figura 8). A differenza della Doppler-flussimetria 2D Color e Power Doppler, che fornisce informazioni solo su una determinata area dell'ovaio, la Doppler-flussimetria tridimensionale facilita la valutazione oggettiva della vascolarizzazione dell'intero stroma ovarico e rende più facilmente riproducibili i risultati. Tuttavia, bisogna sottolineare che l'ecografia 3D utilizza una

tecnologia relativamente nuova, più costosa dell'ecografia 2D, non disponibile in tutte le strutture e richiedente un periodo relativamente lungo di apprendimento.

CONCLUSIONI

Nonostante la complessità delle interazioni patofisiologiche e l'eterogeneità delle espressioni cliniche e anatomiche della PCOS, la valutazione ecografica della morfologia ovarica (ecografia ed analisi Doppler 2D e 3D) consente l'ottenimento di una panoramica sullo stato della patologia e sul grado di avanzamento della malattia.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Vara P, Niemineva K. Small cystic degeneration of ovaries as incidental finding in gynecological laparotomies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1951; 31: 94-9.
3. Sommers SC, Wadman PJ. Pathogenesis of polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 29: 181-7.
4. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3078-82.
5. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 293: 335-59.
6. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
7. Insler V and Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025-9.
8. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41(10): 1257-66.
9. Porewtsky L and Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613-21.
10. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17: 771-76.
11. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(6): 717-25.
12. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, et al. Isolated premature pubarche: ultrasonographic and color Doppler analysis - A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3148-54.
13. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349(9057): 986-90.
14. Furui K, Suganuma N, Tsukahara S, et al. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(1): 107-13.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*

- 1997; 18: 774-800.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
 17. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010 Jun 30;8:41
 18. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and Biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-53.
 19. Kratochwill A, Urban GU, Friedrich F. Ultrasonic tomography of the ovaries. *Ann Chir gynecol* 1972; 61: 211-4.
 20. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; ii:1375-8.
 21. Hull MGR. Polycystic ovarian disease: clinical aspects and prevalence. *Res Clin Forums* 1989; 11: 21-34.
 22. Goldstein SR. Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 625-32.
 23. Matsunaga I, Hata T, Kitao M. Ultrasonographic identification of polycystic ovary. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1985; 11: 227-32.
 24. Takahashi K, Eda Y, Abu-Musa A, Okada S, Yoshino K, Kitao M. Transvaginal ultrasound imaging, histopathology and endocrinopathy in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9(7): 1231-6.
 25. Battaglia C, Regnani G, Petraglia F, Primavera MR, Salvatori M, Volpe A. Polycystic ovary syndrome: it is always bilateral? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 183-187.
 26. Battaglia C, Genazzani AD, Salvatori M, Giulini S, Artini PG, Genazzani AR, Volpe A. Doppler, ultrasonographic and endocrinological environment with regard to the number of small subcapsular follicles in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 123-9.
 27. Battaglia C, Battaglia B, Morotti E, Paradisi R, Zanetti I, Meriggiola MC, Venturoli S. 2- and 3-D ultrasonographic and Color Doppler techniques in the diagnosis of PCOS. The stromal/ovarian volume ratio as a new diagnostic criterion. *J Ultrasound Med.* In press.

Terapia dell'infertilità maschile nel soggetto con diabete mellito

Francesco Lotti¹, Mario Maggi², Stefano Giannini³

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

³DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA, UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA, SERVIZIO DI DIABETOLOGIA E MALATTIE DEL
METABOLISMO, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI CAREGGI, FIRENZE

INTRODUZIONE

In Italia circa il 5% della popolazione è affetto da diabete mellito (DM), in prevalenza di tipo 2 (DM2). Tale prevalenza aumenta progressivamente in funzione dell'età, fino a raggiungere valori del 19% nei soggetti di oltre 70 anni. Nella popolazione maschile i numeri sono leggermente inferiori, con valori medi intorno al 4.6%, e una prevalenza del 16% nella popolazione più anziana. Il diabete di tipo 1 (DM1), presenta invece una prevalenza molto inferiore, stimata intorno allo 0.02% (1). L'infertilità di coppia ha una prevalenza del 4-17% nei Paesi Occidentali, ed è stato stimato che circa il 7% dei maschi presenti problemi di fertilità (2). L'eziologia dell'alterata produzione, funzione o rilascio degli spermatozoi può essere ricondotta a numerosi fattori congeniti o acquisiti che agiscono a livello pre-testicolare, post-testicolare o direttamente testicolare (3) (Tabella 1). I fattori pre-testicolari includono prevalentemente affezioni ipotalamo-ipofisarie, anatomiche o funzionali, che coinvolgono il controllo centrale degli ormoni sessuali, in particolare le cause di ipogonadismo ipogonadotropo, che sono state ampiamente studiate (4). In questo caso si osservano generalmente bassi livelli di gonadotropine e bassi livelli di testosterone (T) e/o alterazione dei parametri seminali. Tra le cause post-testicolari si riconoscono le ostruzioni/subostruzioni delle vie genitali (prossimali o distali), le infezioni/inflammazioni delle ghiandole accessorie maschili ("male accessory gland infection", MAGI), le cause autoimmuni di infertilità (2). In questo caso si osservano alterazioni dei parametri seminali, male gonadotropine e il livelli di T sono generalmente nella norma. I disturbi della sessualità sono classicamente classificati come fattori pre-testicolari di infertilità maschile (2), in virtù del loro frequente controllo centrale, tuttavia, in questo capitolo, molti possono essere classificati per semplicità come post-testicolari, specialmente quando si suppone che non vi siano alterazioni nell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo e nei parametri seminali, e vi sia un difetto esclusivamente periferico nel rilascio del seme (es. eiaculazione retrograda). I fattori testicolari implicati nell'infertilità maschile, che presentano maggiore prevalenza rispetto ai pre- e post-testicolari (2, 3), possono associarsi o meno a franco ipogonadismo ipergonadotropo (bassi livelli di T e elevati livelli di gonadotropine) e includono criptorchidismo, orchite, traumi testicolari, torsione testicolare, forme iatrogene (farmaci, chemio- e/o radio-terapia, chirurgia inguino-scrotale),

Eziologia dell'infertilità maschile

Pre-testicolare (ipogonadismo ipogonadotropo)

Endocrina (deficit di gonadotropine da causa ipotalamica o ipofisaria)

-congenita (ipogonadismo ipogonadotropo congenito, es. S. Kallmann)

-acquisita (tumore ipofisario o cerebrale, post-trauma, empty sella, iatrogena, iperprolattinemia)

Idiopatica

Testicolare ($\pm$ ipogonadismo ipergonadotropo)

Congenita

-Anorchia

-Criptorchidismo

Genetica

-S. Klinefelter e varianti

-Microdelezioni del cromosoma Y

Varicocele (cofattore)

Interferenti ambientali, farmaci

Iatrogena (Chemio/radioterapia, chirurgia)

Torsione testicolare

Trauma

Orchite

Idiopatica

Post-testicolare (normogonadotropo)

Ostruttiva

-epididimo (bilaterale, congenita/genetica o post-infettiva)

-dotto deferente (congenita/genetica o post-vasectomia)

-infezioni delle ghiandole accessorie maschili

Immunologica

Idiopatica

Disturbo della sessualità

Disturbi dell'erezione

Disturbi dell'eiaculazione (es. aneiaculazione, eiaculazione retrograda)

Malattie sistemiche (meccanismi multipli)

Idiopatica

Tabella 1

Classificazione delle cause di infertilità maschile basata sulla localizzazione. In relazione alle cause testicolari, non sempre si osserva un franco ipogonadismo ipergonadotropo

fattori genetici (che oggi rappresentano il 15-20% delle cause di infertilità maschile), tra cui le anomalie del cariotipo e le microdelezioni del cromosoma Y (da richiedere se spermatozoi < 10 x 10⁶ /ml)(2), e alcune malattie sistemiche, tra cui il DM. La relazione esistente tra DM e fertilità maschile è stata studiata da numerosi Autori (5-7). La prevalenza di DM nei soggetti subfertili è stata stimata circa 0.4-1% per il DM1 e 0.7-2.7% per il DM2 (8, 9). 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 (5). Al contrario, è stato stimato che la prevalenza di subfertilità nei soggetti con DM sia elevata (16%-19%). Sulla base dei dati epidemiologici sopra riportati, è stato ipotizzato che il DM possa avere un impatto negativo sulla fertilità maschile (7).

I meccanismi 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 (5-7). In linea con quanto sopra riportato, tali meccanismi possono coinvolgere tre principali livelli: pre-testicolare (sistema ipotalamo-ipofisi), testicolare (spermatogenesi, sintesi e produzione di testosterone, T) e post-testicolare (eiaculazione, ghiandole accessorie maschili). A livello pre-testicolare, è stato riportato che nei soggetti con DM2 l'adenopofisi sia meno responsiva alla stimolazione con LHRH, ed è stato suggerito che la neuropatia diabetica possa determinare un'alterazione funzionale sia a livello dell'ipotalamo che dell'adenopofisi, anche se tali dati devono essere confermati (5). In relazione alle cause testicolari, è stato riportato che i pazienti con DM presentano un'alterazione dei parametri spermatici da lieve a moderata, in particolare una riduzione della motilità spermatica. Tuttavia la letteratura relativa all'impatto del DM sulla spermatogenesi non è univoca (5-7). Inoltre, esistono oggi numerose evidenze sulla relazione esistente tra DM2 e ipogonadismo (10, 11), che si basa su meccanismi sia pre-testicolari che testicolari, specialmente nei soggetti con DM che presentino anche obesità o sindrome metabolica (SM) (ipogonadismo "misto") (12, 13). È stato riportato che l'insulino-resistenza, frequentemente riscontrata in tali soggetti, si associa ad una riduzione della secrezione testicolare di T, legata ad un'alterazione funzionale delle cellule di Leydig (14). Tuttavia, alcuni meccanismi rendono conto anche di un impatto centrale correlato alla presenza di obesità o SM, che determina spesso in questi soggetti la presenza di un ipogonadismo normo/ipogonadotropo (livelli di gonadotropine nel range medio-basso della norma, spesso inadeguati rispetto ai bassi livelli di T riscontrati) (13). Il nostro gruppo di ricerca (15) ha riportato che soggetti con DM2, quando associato 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. Tuttavia è da notare che, nello stesso studio, abbiamo riportato che i soggetti con DM2 senza SM riferivano una più elevata prevalenza di sintomi correlati all'ipogonadismo rispetto ai soggetti non diabetici. In relazione alle cause post-testicolari (seguendo la classificazione di questo capitolo) è stato riportato che il disturbo dell'eiaculazione rappresenta la più comune causa di infertilità nella

popolazione diabetica (5). In particolare, i pazienti con DM possono sviluppare disturbi dell'espulsione o dell'emissione, questi ultimi caratterizzati dal fatto che gli spermatozoi non raggiungono l'uretra posteriore a causa dell'assenza di peristalsi dei dotti deferenti (5). Inoltre, è stato riportato che i pazienti diabetici possono sviluppare atonia delle vescichette seminali (7). Infine, 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, caratterizzata da immissione degli spermatozoi in maniera retrograda in vescica per l'assenza della chiusura del collo vescicale al momento dell'eiaculazione che dovrebbe garantire una progressione anterograda del seme (16). Pertanto, nei soggetti con DM sono state riportate frequentemente una riduzione del volume dell'eiaculato, associata alla ER, o, talora, all'atonia delle vescichette seminali, e una ridotta concentrazione spermatica, associata all'atonia dei dotti deferenti DM correlata (7, 17).

TERAPIA DELL'INFERTILITÀ MASCHILE: CARATTERI GENERALI E ASPETTI SPECIFICI NEL PAZIENTE CON DM

In generale, il trattamento del partner maschile di una coppia infertile, è diverso in base all'origine dell'alterazione (pre-testicolare, post-testicolare, testicolare) e delle comorbidità associate. Nel paziente con DM si deve anche tenere conto della più elevata prevalenza di alcune affezioni (es. ipogonadismo "misto"; eiaculazione retrograda; atonia dei deferenti e/o delle vescichette seminali), senza dimenticare che il riscontro di alcune alterazioni non deve allontanarci da una corretta valutazione diagnostica (es. valutare la funzione e l'imaging ipofisari nel caso di un ipogonadismo normo/ipogonadotropo, che potrebbe dipendere dalla presenza di SM associata al DM, ma anche da cause centrali!). Infine, dobbiamo ricordare che la correzione dei livelli glicemici nel paziente DM, e dei fattori della SM eventualmente associati, si associa ad un miglioramento della fertilità, e deve pertanto essere perseguita. Solo una bassa percentuale di uomini infertili può essere trattata con una terapia che abbia un razionale solido. Tuttavia, è possibile disegnare un grossolano algoritmo terapeutico (Fig. 1) che tenga conto anche dei trattamenti empirici oggi impiegati per l'infertilità maschile, per alcuni dei quali l'efficacia non è stata completamente dimostrata, ma di cui sono stati riportati effetti positivi in numerosi studi, anche se non sempre ben disegnati. In generale, se viene riscontrata una specifica causa di infertilità maschile o di ipogonadismo, questa deve essere trattata (es. ipogonadismo secondario a iperprolattinemia). Quando si osservi un ipogonadismo ipogonadotropo, è possibile iniziare un trattamento con gonadotropine, che può associarsi ad un incremento del volume testicolare e della produzione/secrezione di spermatozoi e T da parte del testicolo (4, 18, 2, 19). Se invece si osserva un ipogonadismo ipergonadotropo, è possibile tentare una biopsia testicolare (TESE or micro-TESE)(20) finalizzata al recupero chirurgico di spermatozoi. Quando si osservi la presenza di un varicocele severo, clinico o ecografico, è possibile eseguire una correzione chirurgica che spesso si associa ad un miglioramento dei parametri seminali, anche se ad oggi non è stato dimostrato che tale correzione possa

associarsi ad un incremento della probabilità di una coppia con infertilità idiopatica di ottenere una gravidanza (21, 22). Se presente un'infezione delle ghiandole accessorie maschili, è utile eseguire un trattamento antibiotico, generalmente in entrambi i membri della coppia, per evitare una successiva nuova contaminazione da parte del partner infetto asintomatico non trattato (fenomeno del "ping pong") (23). Se invece si osserva un'azospermia da causa ostruttiva, è utile eseguire una biopsia testicolare (TESE) con finalità di recupero chirurgico degli spermatozoi, che vengono generalmente crioconservati e utilizzati poi in un secondo momento in cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA) (23). Nei pazienti che presentano anomalie seminali idiopatiche, è possibile tentare un approccio terapeutico con diversi tipi di trattamenti empirici, come il tamoxifene, specialmente se l'FSH è nel range di normalità (23). Ad oggi, un cut-off di FSH pari a 7-8 U/L è considerato relativamente accurato per discriminare soggetti infertili con alterata spermatogenesi da soggetti normozoospermici (24).

TRATTAMENTI SPECIFICI

Gonadotropine

Dato il successo dell'impiego delle gonadotropine (GT) nell'indurre gravidanza nelle coppie infertili in cui il partner maschile presentava un franco ipogonadismo ipogonadotropo, e nell'ipotesi che livelli elevati di GT possano determinare una stimolazione della spermatogenesi, tale regime è stato impiegato anche nei maschi di coppie con infertilità idiopatica con livelli di GT normali/bassi. Nei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo (II), il trattamento con GT determina un miglioramento della spermatogenesi (19). Oltre al trattamento con GT, anche quello con GnRH pulsatile risulta efficace nell'indurre spermatogenesi nei soggetti con II. Sebbene le due terapie non mostrino differenze nel tempo necessario per raggiungere un miglioramento dei parametri seminali o la gravidanza (25), l'infusione continua, sottocute, di GnRH in pompa, presenta scarsa compliance ed è pertanto poco utilizzata.

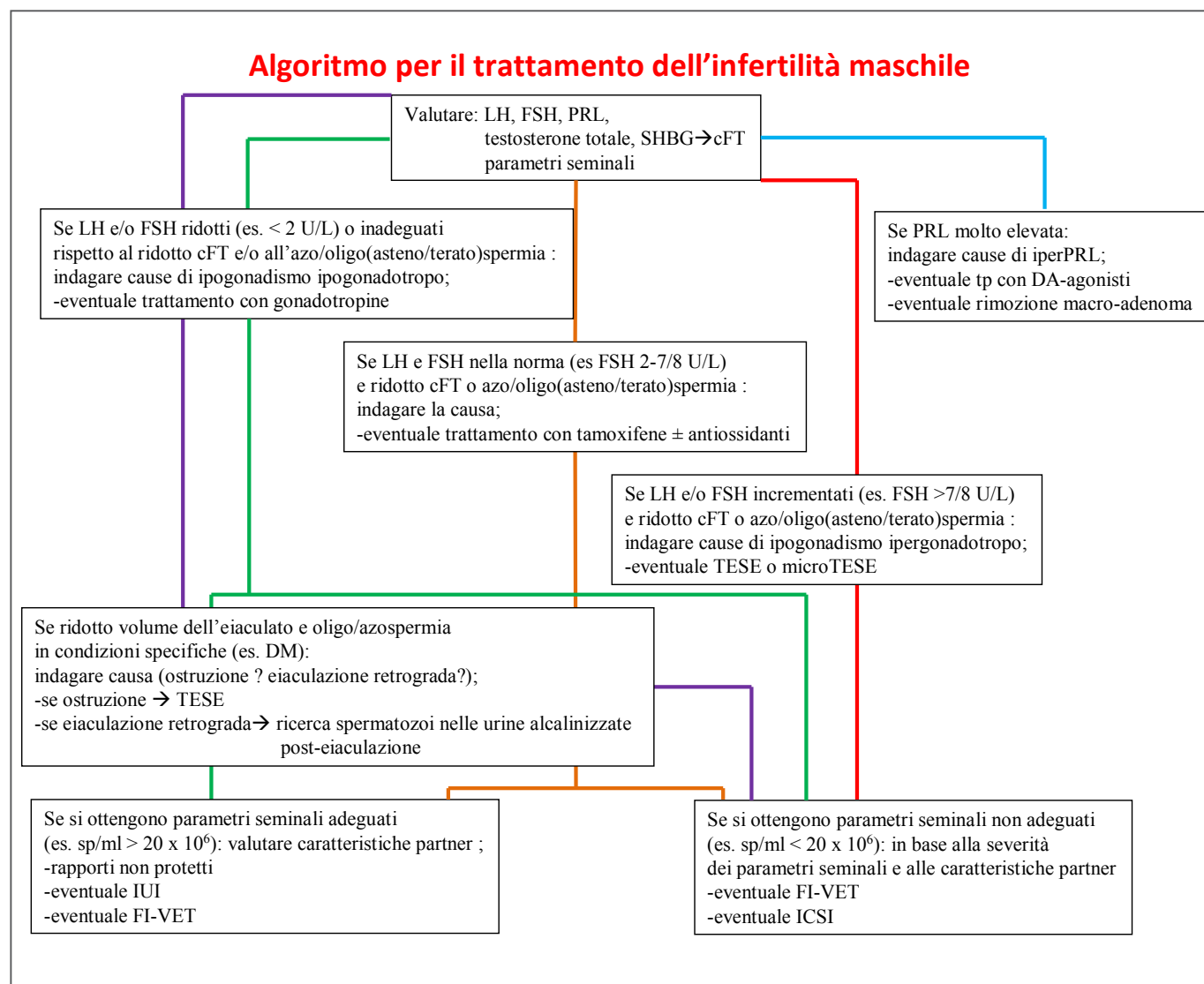


Fig. 1 - riportiamo qui un grossolano algoritmo che suggerisce a grandi linee la gestione terapeutica del maschio di una coppia infertile. La gestione del singolo caso deve essere in realtà individualizzata ed è spesso più complessa. cFT: calculated free testosterone (vedi la formula di Vermeulen disponibile sul sito <http://www.issam.ch/freetesto.htm>; Vermeulen et al., 1999)

Il deficit di GT è generalmente trattato con la gonadotropina corionica umana ("human chorionic gonadotropin", hCG), sostituto dell'LH, alla posologia di 1500–2000 UI 2–3 volte/settimana sottocute, da sola o combinata con l'FSH, quest'ultimo sotto forma di gonadotropina menopausale, 75 UI sottocute 2–3 volte/settimana, o di FSH ricombinante umano ("recombinant human FSH, rhFSH), 100–150 UI sottocute 2–3 volte/settimana (19). Generalmente il deficit di LH è corretto per primo mediante somministrazione di hCG, aggiustando la dose per raggiungere valori di T nel range medio della norma circa 48 ore dopo l'iniezione di hCG (19). Se dopo 4–6 mesi di trattamento non si osservano spermatozoi nel liquido seminale, viene iniziato un ulteriore trattamento con FSH umano ricombinante o altamente purificato (26). In genere il trattamento può richiedere circa 1–2 anni per raggiungere il massimo effetto sulla produzione di spermatozoi. L'efficacia del trattamento combinato con rhFSH e hCG per migliorare la fertilità nei soggetti con II è supportato da alcune evidenze cliniche. In uno studio prospettico osservazionale, il volume testicolare medio incrementava da 4.1 a 12.4 ml, e il numero totale medio di spermatozoi mobili da zero a 4.8 milioni (27). È stato osservato che i soggetti caratterizzati da comparsa di II dopo la pubertà possono rispondere più facilmente alla monoterapia con hCG in termini di ripresa della spermatogenesi rispetto a soggetti con esordio prepubere che sembrano richiedere la contemporanea somministrazione di FSH (28). Alcuni autori (26) hanno dimostrato che rhFSH combinato con hCG è efficace per ripristinare la fertilità nella maggioranza dei soggetti con II. In uno studio condotto su 81 soggetti con II, che dopo pretrattamento con hCG sono rimasti azospermici ma hanno raggiunto normali livelli di T, l'introduzione di rhFSH ha ripristinato la spermatogenesi in 68 soggetti (84%) e indotto concentrazioni spermatiche $> 1.5 \times 10^6$ ml in 56 (69%). Tali autori hanno riportato che la presenza di un discreto volume testicolare medio all'inizio del trattamento, un basso indice di massa corporea e la maturità sessuale erano i maggiori predittori di una buona risposta alla terapia. Un altro studio (29), multicentrico, aperto e randomizzato ha riportato effetti positivi sull'induzione della spermatogenesi in soggetti II del trattamento combinato di hCG e rhFSH, anche a dosi inferiori a quelle suggerite (dose settimanale di 450 UI di rhFSH, associata all'hCG), ma non della monoterapia con il solo hCG. Il tempo necessario per osservare la comparsa di spermatozoi nell'eiaculato sotto trattamento è correlata al volume testicolare iniziale. I migliori predittori del trattamento con gonadotropine risultavano il volume testicolare iniziale e l'esordio del deficit di GT (pre- o post-pubere) (30, 31). I soggetti con volume testicolare > 8 ml e quelli con deficit di GT a insorgenza postpubere rispondono infatti meglio al trattamento di soggetti con volumi testicolari < 4 ml o con insorgenza prepubere (Spratt et al., 1986; Liu et al., 2002). Il criptorchidismo è un fattore prognostico negativo per l'induzione della spermatogenesi nei soggetti con II idiopatico (32). È stato inoltre suggerito che l'impiego di hCG durante la pubertà possa indurre un miglior potenziale spermatogenetico e una migliore crescita del volume testicolare. Nei soggetti che non presentano un franco II, c'è invece scarsa evidenza per l'impiego delle GT. Nelle coppie in cui il partner maschile presenti normali livelli di LH, FSH e T e concentrazione di spermatozoi < 1 milione/ml, uno studio

clinico prospettico, randomizzato, placebo-controllato, ha mostrato che il trattamento in monoterapia con hCG/hMG non mostrava effetti positivi sui parametri spermatici o sul tasso di gravidanza, rispetto a soggetti trattati con placebo (33), suggerendo scarso beneficio della monoterapia con hCG/hMG nel trattamento dell'infertilità idiopatica normogonadotropa. Vi è invece qualche limitata evidenza per tentare un trattamento con il solo rhFSH in alcuni casi. È stato suggerito che la somministrazione di rhFSH possa avere degli effetti positivi in alcuni pazienti con oligoastenozoospermia (34), in particolare se con livelli di FSH nella norma e, all'istologia, ipospermatogenesi. Tuttavia, anche in questo studio, se si esclude tale sottogruppo, i soggetti trattati col solo rhFSH non mostravano migliori parametri seminali rispetto ai non trattati.

Antiestrogeni e inibitori dell'aromatasi

Gli antiestrogeni (es. clomifene, tamoxifene) antagonizzano l'attività estrogenica bloccando in maniera competitiva il recettore degli estrogeni a livello dei siti bersaglio. Gli inibitori dell'aromatasi (es. testolattone) esercitano effetti simili mediante l'inibizione dell'aromatasi, un enzima che è coinvolto nella conversione degli androgeni in estrogeni. È noto che gli estrogeni determinano una soppressione delle GT a livello ipofisario esercitando un feedback negativo. Pertanto, sia il blocco del recettore degli estrogeni a livello ipofisario (antiestrogeni), sia la riduzione dei livelli di estrogeni endogeni (inibitori dell'aromatasi), determinano un incremento dei livelli di GT. Nell'ipotesi che tale incremento determini un miglioramento dell'attività spermatogenetica, della concentrazione spermatica e dei livelli di T, antiestrogeni e inibitori dell'aromatasi sono stati ampiamente usati nel trattamento dell'infertilità maschile idiopatica, tuttavia con risultati ancora non definitivi (18).

Anti-estrogeni

Il trattamento con antiestrogeni è relativamente diffuso in virtù del buon profilo di sicurezza, del basso costo e della facile via di somministrazione, orale, al contrario delle GT che richiedono 2–3 somministrazioni sottocute a settimana. Clomifene e tamoxifene sono modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (selective estrogen receptor modulators, SERM) con prevalente azione antagonista, bloccante il feedback esercitato dagli estrogeni su ipotalamo e ipofisi. Ne risulta un incremento nei livelli di GT che può stimolare sia la produzione testicolare di T, sia la spermatogenesi (19). Una metanalisi ha valutato 738 maschi infertili con oligoastenozoospermia sottoposti a un trattamento a breve termine con antiestrogeni (35). Il tasso di gravidanza è risultato 15.4% nel gruppo dei trattati e 12.5% nel gruppo di controllo (odds ratio: 1.56; 95% CI: 0.99–2.19). Gli autori hanno concluso che non vi fosse sufficiente evidenza per sostenere il valore degli antiestrogeni nel migliorare il tasso di gravidanza in coppie con partner maschile oligoastenozoospermico. Molti altri studi clinici ben disegnati hanno valutato gli effetti di clomifene e tamoxifene nel maschio infertile, con buoni risultati, ma sfortunatamente tali studi sono stati condotti in combinazione con altri farmaci. Pertanto, l'efficacia degli antiestrogeni per sé non è dimostrata. Uno studio controllato randomizzato (36) in cui si somministrava clomifene (25 mg/die) associate a vitamina E (400 mg/die) in soggetti con oligoastenozoospermia ha dimostrato l'efficacia di tale

regime terapeutico migliorando la concentrazione degli spermatozoi, la motilità progressiva e il tasso di gravidanza (37% vs 13%, $P=0.04$). Tuttavia tale studio includeva solo 30 coppie per braccio con odds ratio borderline per la gravidanza (odds ratio: 3.76; 95% CI: 1.03–13.64). In un studio multicentrico che comprendeva pazienti con azoospermia non ostruttiva, il 64% dei soggetti rispondeva al clomifene riscontrando un numero di spermatozoi nell'eiaculato sufficiente per eseguire iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) (37). Tuttavia, poiché non presente un gruppo di controllo, non è possibile stabilire un effetto trattamento-correlato sulla concentrazione spermatica. In un altro studio placebo controllato condotto con tamoxifene associato a T undecanoato è stato osservato un incremento della motilità degli spermatozoi, sebbene il razionale del trattamento non sia stato ben chiarito. Si ritiene che il trattamento con il solo T non sia utile per l'infertilità maschile, bloccando la produzione e il rilascio di GT ipofisarie esercitando un feedback negativo. Pertanto è stato assunto che l'effetto positivo fosse esercitato dal tamoxifene (38). Lo stesso gruppo di ricerca, impiegando lo stesso regime, ha successivamente documentato un incremento dei parametri seminali (concentrazione, motilità, morfologia) e del tasso di gravidanza (39), dato tuttavia che non è stato riconfermato. L'impiego degli antiestrogeni nell'infertilità maschile è pertanto da ritenersi ancora empirico, e i risultati in merito sono ad oggi discordanti. Inoltre deve essere osservata cautela nell'impiego, in particolare in merito ai possibili effetti collaterali, tra cui il più severo è il rischio aumentato di tromboembolismo venoso. Questo aspetto deve essere valutato attentamente nel soggetto con DM, specialmente se obeso o con sindrome metabolica.

Inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi riducono la conversione di androgeni (T e androstenedione) a estrogeni (estradiolo e estrone), riducendo il feedback negativo degli estrogeni a livello ipotalamo-ipofisario con consensuale incremento delle GT e, quindi, della spinta su spermatogenesi e produzione di T (40). La somministrazione di inibitori dell'aromatasi come testolattone o anastrozolo ripristinano il normale rapporto T/estradiolo, e questo aspetto sembra implicato nel miglioramento di concentrazione e motilità spermatica nei soggetti oligozoospermici (40, 41). Tuttavia, nessuno degli studi effettuati fino ad oggi è placebo-controllato e randomizzato. Al contrario, uno studio placebo-controllato, condotto in doppio-cieco e randomizzato (42) ha documentato l'inefficacia del testolattone nel trattamento dell'infertilità maschile. Pertanto, non vi sono ad oggi evidenze per l'impiego degli inibitori dell'aromatasi nel miglioramento dell'infertilità maschile.

Trattamento antiossidante

I soggetti infertili presentano più elevati livelli seminali di specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS) rispetto ai soggetti fertili (43). Lo stesso è stato osservato nei pazienti DM rispetto ai non diabetici (7). Elevati livelli seminali di ROS si associano a alterazione dei parametri seminali, danno del DNA spermatico e ridotto potenziale riproduttivo maschile. Tale osservazione ha indotto il clinico a impiegare una supplementazione antiossidante nel trattamento dell'infertilità

maschile. Numerosi studi, sebbene non ben disegnati, hanno suggerito un effetto positivo degli antiossidanti su funzione e integrità del DNA spermatico (44, 45). Non esistono studi placebo-controllati che abbiano dimostrato un incremento del tasso di gravidanza naturale in coppie infertili in cui i soggetti maschi venivano trattati con antiossidanti (19). Recentemente, una metanalisi della Cochrane Collaboration (46) ha documentato un significativo incremento di 4-5 volte nei tassi di gravidanza e di bambini in braccio in coppie infertili sottoposte a tecniche di fecondazione assistita in cui i maschi venivano trattati con antiossidanti. Tale metanalisi, tuttavia, non suggerisce né l'agente né il dosaggio raccomandati per il trattamento dei soggetti infertili. Inoltre, una metanalisi sugli effetti degli antiossidanti in maschi in cerca di gravidanza naturale non è disponibile. È stato riportato che l'impiego di carnitina e vitamina C ed E possono migliorare i parametri seminali (47-49). Una recente review (50) ha analizzato 17 studi randomizzati, includendo 1665 soggetti trattati con antiossidanti. Nonostante l'eterogeneità metodologica e clinica, la maggior parte degli studi ha mostrato un incremento nella qualità del seme e nei tassi di gravidanza dopo terapia antiossidante. Sono tuttavia necessari ulteriori studi randomizzati controllati per confermare utilità e sicurezza degli antiossidanti nel trattamento dell'infertilità maschile.

Trattamento con dopamino-agonisti

Se in un soggetto, con DM o meno, è presente iperprolattinemia (es. da micro- o macroadenoma ipofisario prolattino-secrente o che stira il peduncolo ipofisario), che deve essere accuratamente indagata, e che può associarsi a ipogonadismo, è indicato un trattamento con dopamino-agonisti, che si associa al recupero della fertilità nella metà dei casi (51).

Terapia medica dell'aneiaculazione e dell'eiaculazione retrograda (ER)

Ad oggi, la terapia medica con farmaci facilitanti l'eiaculazione non ha ottenuto nessun risultato clinico rilevante nell'uomo, nemmeno in relazione al possibile miglioramento dei parametri seminali atteso dal miglioramento dell'emissione. In particolare sono stati studiati i farmaci con attività agonista sul recettore alfa-adrenergico, utilizzabili, ma sovente con scarso risultato, per la capacità di stimolare la peristalsi del deferente e la chiusura del collo vescicale. Tra questi, in particolare, la midodrina risulta lievemente più efficace dell'efedrina e molto più efficace di imipramina (triciclico) e della pseudoefedrina (52). Tuttavia, gli effetti finali di tali trattamenti hanno scarso impatto clinico. Poiché l'ER è difficilmente revertita farmacologicamente, una tecnica comunemente impiegata per garantire fertilità in chi presenta tale affezione o complicanza (es. il soggetto DM) consiste nel recupero di spermatozoi nelle urine dopo eiaculazione (53). Generalmente le urine vengono alcalinizzate mediante l'impiego di bicarbonato sodio, e, ottenuto il campione di urine post-eiaculazione, questo viene centrifugato e risospeso prima dell'impiego in tecniche di PMA (54).

Procedure di eiaculazione assistita/recupero chirurgico di spermatozoi.

Nei soggetti che non riescono a ottenere spermatozoi nel seme anterogrado, in cui non si riescano a crioconservare semi ot-

tenuti nemmeno da centrifugato, e/o che non rispondono a trattamento farmacologico con agonisti del recettore alfa-adrenergico, vengono impiegate alcune tecniche, che qui citiamo, ma per la cui più esaustiva descrizione rimandiamo a testi specializzati.

Recupero chirurgico di spermatozoi

Le tecniche maggiormente utilizzate per il recupero chirurgico di spermatozoi sono TESE e microTESE (20). L'estrazione testicolare degli spermatozoi ("testicular sperm extraction", TESE), consiste in una biopsia testicolare con recupero di tessuto testicolare da cui vengono isolati spermatozoi da utilizzare per una crioconservazione o, in centri specializzati, per tecniche di PMA a fresco. La tecnica più avanzata, microTESE, consiste in numerose biopsie testicolari eseguite in punti diversi del testicolo aperto a libro con l'ausilio di un microscopio operatorio a notevole ingrandimento. Tale tecnica sembra garantire una maggiore probabilità di recupero chirurgico degli spermatozoi, ed è generalmente impiegata nei casi più severi (ipogonadismo ipergonadotropo). L'agoaspirato testicolare (testicular sperm aspiration, TESA), eseguito in alcuni centri, è impiegato quasi esclusivamente per le forme ostruttive, in cui con maggiori probabilità si possono reperire spermatozoi dal testicolo.

Vibrostimolazione ed elettrostimolazione nel trattamento dell'aneiaculazione

Queste tecniche sono utilizzate specialmente nei pazienti che presentano lesioni del midollo spinale o severa compromissione neurogena. La vibrostimolazione del pene è una procedura efficace, ben tollerata, che consiste nel posizionare un vibratore nell'area periferica del glande per alcuni minuti, fino a ottenere un'eiaculazione anterograda (55, 56). L'elettroeiaculazione consiste invece in una stimolazione dell'eiaculazione ottenuta mediante il posizionamento di una sonda elettrica nel retto. Tale tecnica necessita generalmente di anestesia generale (57).

Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA): cenni

Le principali tecniche di PMA sono rappresentate dall'inseminazione intrauterina (IUI), dalla fecondazione in vitro con trasferimento intrauterino di embrione (fecondazione in vitro con "embryo transfer", FIV-ET) e dalla iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi ("Intra Cytoplasmic Sperm Injection", ICSI). La IUI consiste nel posizionamento del seme pretrattato (separando spermatozoi dal plasma seminale contenente prostaglandine che provocano spasmi dolorosi del miometrio) direttamente sul fondo dell'utero per iniezione dello stesso attraverso un catetere flessibile introdotto attraverso il canale cervicale. La IUI si può eseguire quando la concentrazione di spermatozoi è adeguata e non vi sono alterazioni tubariche

della partner. La FIV-ET consiste nel posizionamento in un medium di coltura (in vitro o in laboratorio) di spermatozoi pretrattati e capacitati intorno a ovociti maturi recuperati per via transvaginale pungendo i follicoli ovarici, generalmente in numero superiore alla norma quando la donna venga sottoposta a superovulazione. In genere il migliore degli spermatozoi si seleziona naturalmente fecondando gli ovociti. In tal modo si ottengono embrioni che possono essere introdotti nella cavità uterina. Questa tecnica si esegue quando, a fronte di un danno tubarico o un'età avanzata della donna si dispone di un numero adeguato di spermatozoi. La ICSI consiste nell'introduzione dello spermatozoo direttamente nel citoplasma dell'ovocita. Tale tecnica si esegue con le stesse indicazioni della FIV-ET, quando i parametri seminali sono severamente compromessi. In tal caso è il biologo a scegliere il migliore degli spermatozoi e a microiniettarlo nell'ovocita. Una volta ottenuti gli embrioni, questi sono trasferiti in utero (58, 59).

CONCLUSIONI

Il paziente con DM infertile si avvale fondamentalmente degli stessi presidi che si impiegano nell'infertilità maschile dei soggetti senza diabete. Tuttavia, nel DM si osserva una maggiore prevalenza di alterazioni come l'eiaculazione retrograda (ER) o l'ipogonadismo misto (spec. Quando il DM si associ alla SM o all'obesità), che richiedono pertanto trattamenti specifici. Tra i farmaci più utilizzati, le gonadotropine in caso di ipogonadismo ipogonadotropo e il tamoxifene in presenza di oligospermia (come nell'oligospermia idiopatica normogonadotropica) o di ipogonadismo normogonadotropo. Negli ipogonadismi ipergonadotropi, come per i soggetti senza DM, può essere effettuato un tentativo di recupero chirurgico degli spermatozoi con la TESE. Nell'ER, si recuperano spermatozoi da urine alcalinizzate post-eiaculazione, e il seme recuperato si utilizza per tecniche di PMA, spesso previa crioconservazione.

È importante ricordare che ogni possibile trattamento per la coppia infertile deve considerare non solo il fattore maschile e il suo possibile trattamento, ma anche le caratteristiche della partner sia per la fecondazione naturale che per le tecniche di PMA. In particolare, è importante valutare attentamente la qualità ovocitaria, strettamente correlate all'età della donna (è stato infatti osservato un declino nella possibilità di concepimento naturale e nei risultati dei programmi di PMA in donne di età > 35-38 anni), le caratteristiche ovulatorie (globalmente valutabili con la regolarità dei cicli mestruali) e la riserva ovarica (reperimento ecografico di un numero adeguato di follicoli antrali in fase follicolare precoce, valori adeguati di ormone antimülleriano), eventuali anomalie dell'utero e/o delle tube (60-62).

{BIBLIOGRAFIA}

1. Annali SID-AMD 2010
2. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:271-85.
3. Sartorius GA, Handelsman DJ. Testicular dysfunction in systemic diseases. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology* (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 3rd. Ed. Springer, Verlag, Berlin. 2010; pp 356-364.
4. Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, Galdiero M, Gandini L, Krausz C, Lombardi G, Lombardo F, Maggi M, Radicioni A, Selice R, Sinisi AA, Forti G. Epidemiology, diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic

- hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:934-8.
5. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology.* 1997;49:508-13.
6. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl.* 2008;29:251-9.
7. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Sperm Parameters: A Brief Review. *J Androl.* 2011 Apr 7. [Epub ahead of print]
8. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:215-9.
9. 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;6:2878-87.
10. 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.
11. Andersson B, Ma° rin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjö rntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;5:405-411.
12. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009;32:587-98.
13. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557-67.
14. 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.
15. 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;4:1038-45.
16. Dinulovic D, Radonjic G. Diabetes mellitus/male infertility. *Arch Androl.* 1990;25:277-93.
17. 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 Aug 25. [Epub ahead of print]
18. Nieschlag E, Kamischke A. Empirical therapies for idiopathic male infertility. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology* (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 3rd. Ed. Springer, Verlag, Berlin. 2010; pp 457-68.
19. Ramasamy R, Stahl PJ and Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. *Asian Journal of Andrology*, 2012;14:57-60.
20. Lopushnyan NA, Walsh TJ. Surgical techniques for the management of male infertility. *Asian Journal of Andrology* 2012;14:94-102
21. Forti G, Krausz C, Cilotti A, Maggi M. Varicocele and infertility. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:564-9.
22. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, 21:479.
23. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4177-88.
24. Andersson AM, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2873-9.
25. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 347-54.
26. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2009; 92: 594-604.
27. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl* 2002; 23: 737-52.
28. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1995-2004.
29. Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, Skakkebaek NE, Wu FC et al. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl* 2003; 24: 604-11.
30. Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LS, Badger TM, Rao PN et al. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. A model for studies of the hormone's physiologic effects. *Ann Intern Med* 1986; 105: 848-55.
31. Liu PY, GebSKI VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 2002; 17: 625-33.
32. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H et al. Predictors of outcome of longterm GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4128-36.
33. Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E (1987) Treatment of severe oligozoospermia with hCG/hMG. A placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1081-1087
34. Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005; 84: 654-61.

35. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000151.
36. Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 2232–5.
37. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multi-center study. *J Androl* 2005; 26: 787–91.
38. Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, Karamertzanis M, Andreou E (1997) The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 67:756–762
39. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J (2003) Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 80:914–920
40. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 624–9.
41. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165: 837–41.
42. Clark R, Sherins RJ (1989) Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor testosterone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 10:240–347
43. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2010; 94: 1531–4.
44. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008; 17: 108–16.
45. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181: 741–51.
46. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD007411.
47. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13: 217–25.
48. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–9
49. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–9.
50. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 711–23.
51. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
52. Kaminschke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 2002; 25: 333–344
53. Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl*. 2011 [Epub ahead of print].
54. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*. 2011 Dec 14 [Epub ahead of print].
55. Sønksen J, Ohl DA. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25(6):324–32.
56. Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, et al. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 2006; 86:781–9.
57. Iremashvili V, Brackett NL, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. The choice of assisted ejaculation method is relevant for the diagnosis of azoospermia in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2011; 49:55–9.
58. Fechner AJ, McGovern PG. The state of the art of in vitro fertilization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3:264–78.
59. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14:103–108;
60. Osmanagaoglu K, Tournaye H, Kolibianakis E, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. *Hum Reprod*. 2002; 17:940–4.
61. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008; 90:S154–5.
62. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril*. 1997; 68:265–7

Progestinici e fibromatosi uterina

Anna Lisa Campedelli, Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Alessia Prati, Giovanna Bosco, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D. Genazzani

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

INTRODUZIONE

Il mioma uterino è la neoplasia uterina benigna più frequente; si sviluppa dalle cellule muscolari lisce che compongono il miometrio [1]. Lo si riscontra come reperto clinico, spesso occasionale, nel 30% delle donne al di sopra dei 35 anni d'età. Il fibroma uterino è solitamente asintomatico, ma nel 30% dei casi può essere causa di sintomi vari, come dismenorrea, menorragia, senso di peso a livello pelvico, infertilità, abortività ricorrente e, quando raggiunge dimensioni elevate, può indurre la comparsa di sintomi da compressione degli organi circostanti, specialmente della vescica [2].

SEDI E CLASSIFICAZIONE

Nella stragrande maggioranza dei casi i fibromi si sviluppano a carico dell'utero, ma potenzialmente possono svilupparsi ovunque dell'organismo, ad esempio a livello del tratto gastro-intestinale, della cute, oppure nell'ambito delle pareti dei vasi (leiomiomatosi intravenosa) [2].

La localizzazione anatomica dei fibromi determina il tipo e l'entità dei sintomi ed influenza di fatto il trattamento [3]. I fibromi sottosierosi, compresi quelli peduncolati, sono distanti dalla cavità endometriale e raramente determinano disordini mestruali. Tuttavia, quando i fibromi sottosierosi aumentano di dimensioni, possono causare sintomi da compressione, come accade per la vescica, inducendo l'aumento della frequenza menzionale. I miomi intramurali sono localizzati nell'ambito del tessuto muscolare uterino, ma possono arrivare ad improntare la cavità endometriale e provocare disordini mestruali [4]. I fibromi sottomucosi sono localizzati interamente o parzialmente all'interno della cavità endometriale, pertanto sono quelli che causano alterazioni mestruali di maggiore entità. Si suddividono in quelli di tipo I (che improntano la cavità endometriale per più del 50%), e in quelli di tipo II (con meno del 50% del volume del fibroma che aggetta nella cavità endometriale) [5].

EZIOLOGIA

La serie di eventi che determinano la trasformazione di una cellula muscolare liscia in una cellula fibromatosa non sono ancora del tutto noti [6-11], e varie sono le teorie proposte:

- » la cellula muscolare liscia andrebbe incontro a muta-

zioni genetiche a causa dell'azione di composti ambientali (xenoestrogeni) [12];

- » la trasformazione della cellula muscolare liscia sarebbe il risultato di mutazioni somatiche e/o, meno frequentemente, di alterazioni molecolari del cromosoma X [13-16];
- » la trasformazione miomatosa della cellula muscolare liscia sarebbe il risultato di disordini nella risposta della cellula stessa a segnali extracellulari provenienti da miofibroblasti trasformati [17-19].

È ormai noto che la crescita del fibroma è regolata dalla presenza degli steroidi ovarici. Infatti la maggior parte delle informazioni a disposizione sullo sviluppo dei fibromi sottolinea il ruolo fondamentale degli estrogeni e del progesterone [20]. Brandon [21-23] ha dimostrato per primo che a livello delle cellule muscolari e connettivali del fibroma esiste una maggiore espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone rispetto al miometrio circostante. Peraltro il miometrio, come l'endometrio, presenta variazioni cicliche a livello molecolare che risultano regolate dagli steroidi ovarici: il miocita trasformato, come il suo progenitore, mantiene elevati livelli di recettori per il progesterone durante tutto il ciclo ovarico e presenta elevati livelli di recettori per gli estrogeni all'inizio della fase follicolare [24].

Dal momento quindi che la crescita del mioma si visualizza nel corso della vita riproduttiva, è ben evidente il ruolo chiave dell'azione estrogenica. Un numero sempre più alto di evidenze suggerisce che l'azione degli estrogeni sarebbe in parte mediata da fattori di crescita locali come l'EGF (epidermal growth factor) e l'IGF (insulin growth factor) [23, 25-26].

Nelson [30] ha dimostrato che, nel tessuto muscolare uterino di origine murina, gli effetti del 17 β -estradiolo potrebbero essere mediati dall'EGF e che l'EGF stesso è in grado di sostituire il 17 β -estradiolo nel promuovere la crescita del tratto genitale femminile.

Infatti il trattamento con EGF delle cellule di mioma uterino in coltura determina un aumento della proliferazione cellulare, aumentando l'espressione della proteina PCNA, che interviene nei processi di replicazione cellulare [20].

Molti dati suggeriscono inoltre che l'IGF1 è coinvolto nella proliferazione delle cellule miomatose [31-34]. Di fatto i livelli di RNA messaggero che codifica per il recettore dell'IGF1 sono marcatamente più alti nelle cellule di mioma rispetto a

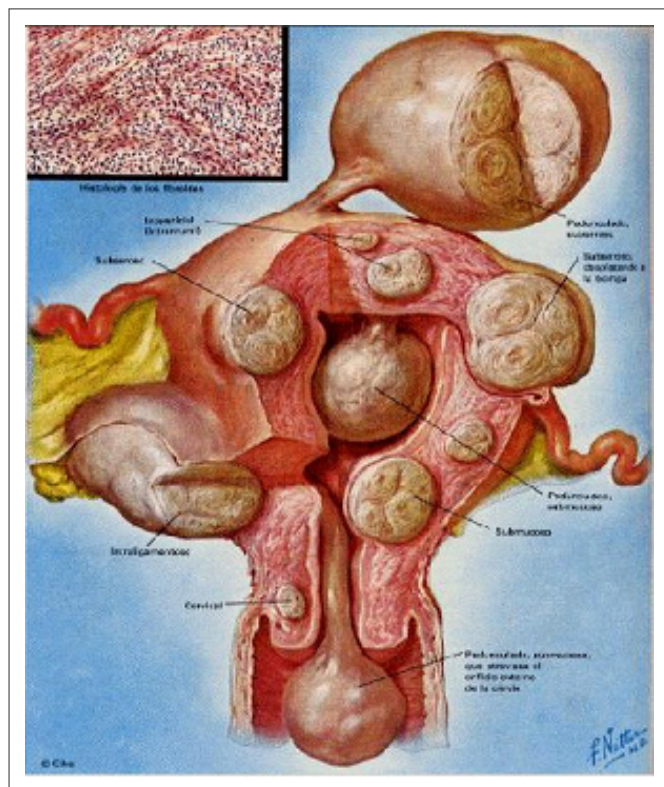


Fig. 1 - I fibromi uterini possono svilupparsi interamente nello spessore del miometrio (fibromi intramurali o interstiziali), possono protrudere all'interno della cavità peritoneale attraverso la superficie sierosa dell'utero (fibromi sierosi e peduncolati), oppure possono aggettare all'interno della cavità uterina (miomi sottomucosi). Un'evenienza meno frequente è il riscontro di fibromi a livello della cervice uterina o delle tube. Raramente i fibromi si possono sviluppare nell'ambito del legamento largo ed acquisire un apporto vascolare da altri organi intraperitoneali (fibromi parassiti).

quelle del miometrio circostante [35].

È stato dimostrato che l'IGF1 promuove il potenziale proliferativo delle cellule di mioma non solo aumentando l'espressione della proteina PCNA, ma anche inibendo l'apoptosi tramite la up-regolazione della proteina Bcl-2. Quest'ultima è il prodotto di un gene che inibisce l'apoptosi. La sua espressione è aumentata nelle cellule di mioma [20] ed è up-regolata dall'IGF1 e anche dal progesterone [36].

Recenti studi hanno dimostrato che l'estradiolo induce l'espressione dell'IGF1 [34-36], che ne media l'azione non solo stimolando l'attività mitotica, ma anche aumentando l'espressione dei recettori del progesterone [40-41].

A fronte di una vasta letteratura che ha indagato il ruolo degli estrogeni nello sviluppo dei fibromi uterini, il meccanismo d'azione del progesterone non è invece ancora stato chiaramente definito. Di fatto è stato dimostrato che il progesterone up-regola la proteina PCNA in vitro e che l'espressione di questa proteina è significativamente maggiore nelle cellule di mioma rispetto alle cellule di miometrio circostante durante l'intera durata del ciclo mestruale. Questo spiega la spinta proliferativa delle cellule di mioma rispetto alle cellule del miometrio circostante nell'ambito dello stesso utero [20].

Nei monostrati di cellule miomatose in coltura, l'aggiunta di estrogeni e progesterone determina un aumento dell'espressio-

ne della proteina PCNA, cosa che invece non accade nelle colture di cellule muscolari normali. Il fatto che il progesterone up-regoli la proteina PCNA in vitro, concorda con quanto osservato in vivo: nella fase secretiva, dominata dal progesterone, l'espressione della proteina PCNA è maggiore che nella fase proliferativa [20].

È fondamentale ricordare che il progesterone up-regola non solo l'espressione della proteina PCNA, ma anche quella dell'EGF, mentre l'estradiolo aumenta l'espressione della proteina PCNA e del recettore per l'EGF.

Com'è già stato detto anche l'EGF gioca un ruolo cruciale come fattore locale di crescita del mioma. L'aumento dell'espressione della proteina PCNA indotto dal progesterone potrebbe essere mediato proprio dall'aumentata espressione delle proteine EGF-like data dal progesterone, mentre l'aumento della proteina PCNA determinato dall'estradiolo potrebbe essere mediato dall'aumento dell'espressione dei recettori per l'EGF sempre modulato dall'estradiolo [20].

Peraltro l'effetto di estradiolo e progesterone sul tessuto miomatoso è solo legato ad una sua maggiore sensibilità biologica a tali ormoni, dato che le concentrazioni dei due steroidi a livello dei fibromi sono analoghe a quelle riscontrate a livello del miometrio normale [42]. Il fatto poi che le cellule di mioma poste in coltura dimostrino una maggiore risposta al progesterone se confrontate con le cellule del miometrio normale conferma l'ipotesi di Brandon [21], che ha dimostrato che l'RNA messaggero che codifica il recettore del progesterone a livello delle cellule miomatose è over-espresso. Il progesterone, legandosi ai suoi recettori, up-regola l'espressione della proteina Bcl-2 e down-regola l'espressione del TNF α , citochina pro-apoptotica [43-44]. Questo meccanismo di fatto farebbe supporre che il progesterone contribuisca alla sopravvivenza delle cellule miomatose anche perché ne inibisce l'apoptosi. Altri studi indicano che gli estrogeni, nelle cellule miomatose poste in coltura, inibiscono la proteina P53, che appartiene alla famiglia degli oncosoppressori, mentre il progesterone non esercita effetti su tale proteina.

Riguardo all'IGF1, è stato dimostrato che il progesterone down-regola l'espressione di tale proteina nelle cellule miomatose, mentre non influenzerebbe i livelli del recettore per l'IGF1 stesso [20]. Studi più recenti dimostrano che il progesterone potrebbe esercitare una duplice azione sulla crescita dei miomi uterini: da un lato svolge un'azione stimolante up-regolando l'espressione dell'EGF e della proteina Bcl-2 e down-regolando l'espressione del TNF α , dall'altro lato è in grado di inibire la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali miomatose down-regolando l'IGF1.

OSSERVAZIONE E MONITORAGGIO

Fig- 2 È attuabile nelle pazienti asintomatiche o con sintomi di entità lieve/moderata, e nelle pazienti in perimenopausa senza metrorragia; è una strategia "wait and see" con visite periodiche di controllo e di monitoraggio ecografico, che al primo manifestarsi di sintomi più o meno gravi deve essere seguita da una azione terapeutica.

TERAPIA

Pur non essendoci univocità di comportamento relativamente al trattamento della fibromatosi uterina, scorriamo in modo

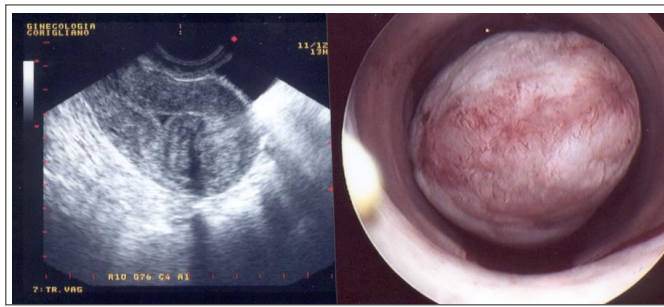


Fig. 2 - Immagine ecografica di moma intracavitario e corrispondente aspetto isteroscopico.

schematico le indicazioni terapeutiche proponibili ad una azione di monitoraggio clinico e trattamento ambulatoriale [45-47].

OPZIONI TERAPEUTICHE MEDICHE

La terapia medica è attuabile nelle pazienti che, per la presenza di miomi o fibromatosi uterina, presentano sintomi fastidiosi o ingravescenti, quali menometrorragie con anemia più o meno marcata.

Gli schemi terapeutici proponibili sono vari:

1. GnRH Analoghi

Si sono dimostrati efficaci nel diminuire il volume totale dell'utero, il volume dei miomi uterini ed il sanguinamento [48]. Questi effetti sono il risultato dello stato di ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla stimolazione continua del recettore per il GnRH, ma potrebbero entrare in gioco altri meccanismi; pare infatti che gli analoghi del GnRH favoriscano fenomeni di degenerazione ialina e necrosi a livello delle cellule miomatose, che ne riducano il numero e le dimensioni e possano determinare una diminuzione del flusso ematico a livello uterino [49-50]. Tuttavia l'utilizzo di tali preparati è limitato dagli effetti collaterali e dai rischi connessi all'uso prolungato [51]. La presenza di tali controindicazioni fa sì che la terapia con GnRH analoghi sia limitata a brevi periodi di tempo, ad esempio in fase preoperatoria, per ridurre le dimensioni e la vascolarizzazione dei miomi, oppure nelle donne in premenopausa, in procinto di avere un blocco fisiologico della produzione estrogenica [52-53].

Per migliorare i sintomi menopausali connessi all'uso di questi composti, essi vengono talora associati ad altre formulazioni [53]:

- » GnRH analoghi + estro-progestinici (add back therapy) [54-55],
- » GnRH analoghi + tibolone: è stato dimostrato che le donne trattate con GnRH analoghi + tibolone, rispetto alle pazienti trattate con i soli GnRH analoghi, non presentavano differenze significative nei sintomi correlati al mioma, ma dimostravano una riduzione dei sintomi vasomotori, delle sudorazioni notturne e nella secchezza vaginale [56-57]. Inoltre, le pazienti trattate con GnRH analoghi + tibolone, non presentavano riduzione della densità minerale ossea. Quindi il tibolone rappresenta un possibile ausilio nel prevenire i disturbi menopausali e la riduzione della densità minerale ossea indotti dagli schemi terapeutici con GnRH analoghi [56-57].

» GnRH analoghi + progestinici: i progestinici rivestono notevole importanza nella crescita dei fibromi uterini. Tuttavia l'aggiunta di Medrossiprogesterone acetato (MAP) (20 mg) ai GnRH analoghi per 12 mesi si è dimostrata inefficace nel ridurre il volume totale dell'utero; al contrario le pazienti sottoposte a terapia con GnRH analoghi + placebo hanno avuto una diminuzione del 73% del volume totale dell'utero [58].

» GnRH analoghi + Raloxifene: le pazienti trattate per 18 mesi con GnRH analoghi + Raloxifene, un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, hanno dimostrato una diminuzione significativa del volume totale dell'utero e del volume dei miomi, senza modificazioni della densità minerale ossea e dei markers di catabolismo osseo. Le pazienti hanno riportato sintomi vasomotori, ma nessuna ha abbandonato lo studio per questo motivo [59].

2. Antagonisti del GnRH

La Food and Drugs administration degli Stati Uniti ha consentito l'utilizzo per scopi terapeutici della Abarelina, della Cetorelina e della Ganirelina, composti che rientrano nella classe degli Antagonisti del GnRH. Questi agenti vengono somministrati per via iniettiva solitamente alla dose di 5 mg per due volte al dì per i primi 2 giorni, ed in seguito alla dose di 0,8 mg per due volte al giorno per almeno 3 mesi successivi. Il meccanismo d'azione di tali sostanze consiste nell'inibizione diretta dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi mediante l'occupazione dei recettori ipofisari per il GnRH. Gli antagonisti del GnRH competono con il GnRH endogeno, e con gli analoghi del GnRH esogeni, per il legame al recettore specifico, bloccandone l'azione [60-61]. A differenza dei GnRH analoghi, gli antagonisti del GnRH hanno azione immediata, bloccando in pochi giorni la produzione endogena di gonadotropine. Questo li rende farmaci molto maneggevoli nella pratica clinica, dal momento che, alla sospensione della terapia, si ha un ripristino efficace e rapido della funzionalità dell'asse riproduttivo [62]. Le prime formulazioni di antagonisti del GnRH avevano determinato in qualche caso la comparsa di reazioni sistemiche e locali legate al rilascio di istamina, mentre le formulazioni più recenti sono meglio tollerate e presentano minori effetti collaterali [63]. Le maggiori esperienze con gli antagonisti del GnRH si hanno in ambito di riproduzione medicalmente assistita e di terapia medica del carcinoma prostatico, dove questi composti si sono rivelati efficaci in base alla Evidence Based Medicine. Non esistono studi randomizzati controllati riguardo all'utilizzo degli antagonisti del GnRH nella terapia della fibromatosi uterina, ma numerosi studi osservazionali condotti su piccoli gruppi di pazienti suggeriscono un effetto benefico [65-66]. La somministrazione giornaliera di 2 mg di Ganirelina si è ad esempio dimostrata efficace nella riduzione del volume dei fibromi e dell'utero in toto nelle pazienti in premenopausa con scarsi effetti collaterali [67]. Se in futuro dovessero essere rese disponibili delle formulazioni di antagonisti del GnRH a lunga durata d'azione, esse potrebbero essere utilizzate in alternativa ai GnRH-analoghi nel trattamento pre-operatorio.

3. Modulatore selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMS)

Si tratta di composti, come il Raloxifene ed il Tamoxifene, utilizzati comunemente nella terapia del carcinoma della mammella. Sono ligandi non steroidei del recettore per gli estrogeni, che agiscono come agonisti degli estrogeni in alcuni tessuti e come antagonisti in altri. Essi si legano al recettore per gli estrogeni inducendone delle modificazioni conformazionali che esitano in una differente espressione dei geni estrogeno-regolati [68]. Dal momento che gli estrogeni influenzano la crescita dei fibromi, i SERMs rivestono un potenziale ruolo nella terapia della fibromatosi uterina. Tuttavia, a causa del suo potenziale effetto iperplastico sull'endometrio, il Tamoxifene non è mai stato utilizzato in studi randomizzati controllati comprendenti pazienti con fibromatosi uterina. Il Raloxifene invece sembra poter avere maggiori prospettive. Infatti alla dose giornaliera di 60 mg si è dimostrato efficace nel ridurre il volume dei fibromi nel giro di un anno, ma solo in pazienti in postmenopausa [69]. D'altra parte le pazienti in premenopausa non hanno risposto allo stesso tipo di trattamento, nemmeno a dosi maggiori (180 mg al dì) [70]. Questo probabilmente dipende dal fatto che il Raloxifene è in grado di contrastare l'azione degli estrogeni solo quando questi si trovano a basse concentrazioni, come nelle donne in postmenopausa, mentre non è in grado di fare lo stesso nelle pazienti con maggiori dosi di estrogeni circolanti [71]. Gli effetti collaterali legati all'uso del Raloxifene sono rari, tra questi il maggiore è rappresentato dall'aumento del rischio di tromboembolismo venoso [72]. In definitiva, sebbene il Raloxifene sembri essere utile nella terapia della fibromatosi uterina, pochi studi in letteratura ne supportano l'impiego, e la presenza di effetti collaterali per adesso ne riduce l'utilizzo [73].

4. Modulatore selettivi del recettore per il progesterone

Si tratta di composti che si legano al recettore per il progesterone e svolgono un'attività mista agonista-antagonista. Ad oggi un solo farmaco di questa classe, l'Asoprisnil, è stato testato in trial clinici. Questo composto possiede un'elevata specificità tissutale e si lega al recettore per il progesterone con un'affinità 3 volte maggiore rispetto al progesterone stesso [74]. Gli studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati controllati, di fase II, versus placebo, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di 3 dosi di Asoprisnil (5, 10 e 25 mg versus placebo) in un campione di 129 donne affette da fibromatosi uterina per un periodo di 12 settimane [75-76]. L'Asoprisnil si è dimostrato in grado di ridurre il volume dei fibromi e dell'utero in toto in maniera dose-dipendente. Inoltre nei tre gruppi di donne trattate si è avuto anche un calo del sanguinamento uterino anomalo legato alla presenza dei miomi.

5. Inibitori dell'aromatasi

Sono farmaci che riducono i livelli plasmatici di estrogeni nelle pazienti in post-menopausa inibendo o inattivando l'aromatasi, l'enzima che catalizza il passaggio degli androgeni, come l'androstenedione, in estrogeni [77]. Dal momento che le cellule miomatose e le cellule del sottocute esprimono l'aromatasi, esse sono in grado di produrre estrogeni, e questo spiega perché i miomi in post-menopausa non sempre regrediscono. D'altra parte questa osservazione rende conto del possibile ruolo de-

gli inibitori dell'aromatasi nella terapia dei miomi sintomatici nelle donne in pre-menopausa e in menopausa [78]. Ad oggi l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi è stato riportato solo in alcuni "case reports". L'Anastrozolo, un composto di III generazione, è stato utilizzato con successo nel trattamento del sanguinamento uterino da fibromatosi in una paziente obesa in post-menopausa [79]. Un'altra molecola della classe degli inibitori dell'aromatasi, il Fadrozolo, ha ridotto le dimensioni di un grosso mioma che causava ritenzione di urina in una paziente in peri-menopausa [80]. Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi sono quelli ben noti da carenza di estrogeni, ma in genere, se utilizzati per breve tempo, si tratta di composti ben tollerati. Inoltre essi, per quanto riguarda la terapia della fibromatosi uterina nelle donne obese in post-menopausa, appaiono preferibili rispetto ai composti attivi sul recettore del progesterone, dal momento che questi ultimi possono esacerbare i disordini nel metabolismo lipidico in questo tipo di pazienti, spesso ipertese.

6. Cabergolina

È un derivato dell'acido lisergico, che, come agonista della Dopamina, viene utilizzato nella terapia delle iperprolattinemie e/o degli adenomi prolattina-secrenti e per inibire la lattazione. Le basi teoriche del suo impiego nella terapia della fibromatosi uterina risiedono nel fatto che ha effetti inibitori (dopaminergici) sulla secrezione del GnRH e quindi sulla funzione gonadica. Esiste solo uno studio iraniano che ha confrontato la Cabergolina con la Diaferelina (un agonista del GnRH) dimostrando una riduzione dei miomi con entrambi i trattamenti e una minore incidenza di effetti collaterali con la cabergolina [81].

7. Danazolo

Nella pratica ginecologica, il danazolo è stato utilizzato soprattutto nella terapia dell'endometriosi, ma, con l'avvento di farmaci con minori effetti collaterali, come ad esempio gli analoghi del GnRH, il suo uso è progressivamente diminuito. È un derivato del testosterone, svolge azione simil-androgenica ed inibisce la steroidogenesi agendo a livello di numerosi enzimi. Il danazolo riduce la sintesi degli estrogeni e della SHBG, inoltre, legandosi con elevata affinità al recettore per il progesterone, svolge anche attività anti-progestinica. Per questi motivi il danazolo è stato utilizzato in alcuni trial clinici per la terapia delle fibromatosi uterina. È stato dimostrato che il danazolo riduce il volume dei miomi e dell'utero in toto, mentre aumenta l'impedenza dell'arteria uterina. Tale effetto sui vasi uterini suggerisce che il meccanismo d'azione del danazolo potrebbe anche essere di tipo vascolare [82]. Rispetto al gestrinone, il danazolo induce più rapidamente l'atrofia endometriale, con una più efficace azione inibitoria sull'attività secretoria cellulare [83].

8. Gestrinone

Si tratta di uno steroide dotato di attività anti-estrogenica ed anti-progestinica a livello dell'endometrio e di altri tessuti. Questa molecola inoltre è in grado di indurre modificazioni sull'apporto ematico a livello dell'utero [84], ed esercita un effetto inibitorio a livello ipofisario bloccando in maniera reversibile la produzione di gonadotropine già dopo un mese

di trattamento. Tali proprietà lo rendono uno dei farmaci più utilizzati nella terapia dell'endometriosi. Dagli ultimi anni '80 il suo uso è stato preso in considerazione anche per la terapia della fibromatosi uterina, ma a tutt'oggi non ci sono studi randomizzati controllati versus altri farmaci o versus placebo. Negli studi osservazionali presenti in letteratura il gestrinone, se somministrato tramite pessario vaginale, si è dimostrato in grado di ridurre il volume dei fibromi e di diminuire l'entità e la frequenza dei sanguinamenti anomali, come anche dei sintomi correlati alle dimensioni dei fibromi [85-87].

9. Dispositivi intrauterini con progestinico e progestinici

Sebbene i progestinici, da soli o in combinazione con gli estrogeni, siano efficaci nella terapia dei sanguinamenti uterini anomali nelle donne in premenopausa, con o senza fibromatosi uterina, il mioma di per sé risponde in maniera diversa all'esposizione ai progestinici [88]. È importante sapere che l'attività mitotica del mioma è in genere aumentata dal progesterone [89] e dai progestinici come il Noretinodrel [90], e che gli effetti terapeutici dei GnRH analoghi possono essere antagonizzati dall'aggiunta di MAP [91].

Mancano studi sistematici riguardo all'azione dei preparati progestinici sui miomi uterini ma, dal momento che il progesterone può promuovere la crescita del mioma, l'utilizzo di questi composti appare attualmente limitato [88].

Tuttavia si possono identificare alcune eccezioni: infatti, ad esempio, i dispositivi intrauterini (IUD) medicati al progesterone rappresentano uno degli strumenti più utilizzati ed efficaci nella terapia medica dei miomi e del sintomo cardine della fibromatosi uterina: la menometrorragia con o senza anemizzazione.

La IUD medicata con progesterone, nello specifico con Levonorgestrel (LNG-IUD), è un dispositivo intrauterino a forma di T rivestito con un reservoir di 52 mg di LNG, un 19-norprogestinico, che viene rilasciato alla dose giornaliera di 20 mcg [92]. L'utilizzo di tale dispositivo è per ovvi motivi riservato alle pazienti con volume uterino inferiore alle 12 settimane di amenorrea e cavità uterina normoconformata [93]. Grazie al lento rilascio di progesterone, la IUD al LNG si è dimostrata efficace nel ridurre la durata del sanguinamento e l'entità della perdita ematica mestruale, tramite l'inibizione della proliferazione endometriale e l'aumento dell'apoptosi cellulare [94]. La IUD al LNG rappresenta quindi una valida opzione terapeutica per le menorragie e l'anemia associate alla fibromatosi uterina [95-96]. L'effetto di riduzione della menometrorragia è tuttavia gravato da effetti collaterali, come l'aumento di volume della cavità uterina e lo spotting intermestruale [97]. Va detto inoltre che durante l'utilizzo della IUD al LNG non si verifica una riduzione delle dimensioni dei fibromi e dell'utero in toto, nemmeno dopo 12 mesi di utilizzo, ma si ha invece una involuzione atrofica dell'endometrio [95], e questo è il meccanismo che nel tempo riduce grandemente gli eventi emorragici.

I dati disponibili in letteratura sull'utilizzo della IUD al LNG nelle pazienti con fibromatosi uterina sono numerosi.

Un recente studio ha valutato l'outcome in termini di riduzione delle perdite ematiche mestruali in 67 donne trattate con IUD al LNG [93]. Già nell'arco di 3 mesi 22 (85%) delle 26 pazienti con menometrorragia documentata hanno visto ristabilirsi un flusso normale. In 12 mesi il 40% dell'intero campione ha ri-

portato una condizione di amenorrea e tutte le pazienti, tranne 1, hanno ottenuto concentrazioni di emoglobina maggiori di 12 mg/dl.

Uno studio prospettico ha valutato gli effetti della IUD medicata al LNG in 21 donne in premenopausa sottoposte ad 1 anno di follow-up [98]. Tra i criteri di elezione sono stati considerati in particolare l'assenza di malformazioni uterine e dimensioni uterine inferiori alle 12 settimane di gestazione. L'età media delle pazienti era di $47,05 \pm 4,9$ anni, quindi in età perimenopausale. In questo studio sono state riscontrate differenze significative prima e dopo l'utilizzo della IUD sia in termini di entità della menometrorragia sia in termini di valori di emoglobina. È stata osservata una riduzione del volume uterino medio, ma questo dato non è risultato statisticamente significativo. Il trattamento con IUD al LNG ha fallito solo in 4 (19%) pazienti, che sono state sottoposte ad isterectomia. I risultati sono simili a quelli riportati da altri autori [99-101]. A coronare l'efficacia terapeutica della IUD medicata va menzionato un altro studio comprendente casi selezionati di menometrorragia da fibromatosi uterina, in cui la IUD al LNG si è dimostrata efficace quanto la termoablazione endometriale con balloon [102].

Una review sistematica della letteratura del 2007 [103] suggerisce inoltre che nelle pazienti con fibromatosi uterina, con o senza menometrorragia, l'efficacia contraccettiva della IUD al LNG è ottimale, e la IUD al LNG riduce notevolmente il sanguinamento mestruale e la dismenorrea associate a fibromatosi uterina, pur non determinando una riduzione delle dimensioni totali dell'utero o quelle dei fibromi uterini [93]. Va inoltre ricordato che nelle pazienti con fibromatosi uterina i tassi di espulsione della IUD al LNG sono più alti che nelle donne senza fibromi.

Sebbene il miglioramento dei sintomi non sia garantito, la revisione sistematica della letteratura disponibile, indica che la IUD al LNG rappresenta un'opzione terapeutica adeguata per paziente selezionate con disturbi mestruali associati a fibromatosi uterina [103].

Il meccanismo con cui la IUD al LNG riduce la perdita ematica mestruale è verosimilmente il risultato del suo effetto soppressivo sulla replicazione endometriale, inducendo atrofia [104], e l'amenorrea indotta dalla IUD al LNG è mediata da modificazioni vascolari a livello dell'endometrio, come l'ispessimento delle pareti arteriose e l'obliterazione delle arteriole spirali mediante la trombosi dei capillari [105]. Nelle pazienti trattate con IUD al LNG per menometrorragia è stato dimostrato infatti un aumento dell'indice di resistenza media dell'arteria uterina [106]. L'effetto del dispositivo intrauterino sulle arterie uterine e sulle loro diramazioni potrebbe inoltre spiegare la riduzione del volume uterino medio che talora si osserva nelle pazienti trattate con IUD.

La IUD al LNG rilascia a livello locale alte concentrazioni di progestinico, per cui alcuni autori si sono chiesti se esistano altri effetti terapeutici legati più specificamente all'azione del LNG.

In un recente studio [107] è stato analizzato l'effetto del LNG sulla crescita e l'apoptosi di cellule di mioma ricavate dai pezzi operatori e messe in coltura.

Questo studio ha evidenziato che:

» nelle cellule di mioma trattate con LNG si osservano

modificazioni morfologiche e cito-strutturali: le cellule appaiono alterate, con vacuoli e materiale granulare a livello del citoplasma. All'osservazione con microscopio elettronico le cellule di mioma, dopo il trattamento con LNG, presentano vacuolizzazione nel citoplasma, espansione del reticolo endoplasmatico, trasformazione dei plastocondri nel tipo "a membrana mielinica", sfaldamento del nucleo e addensamento della cromatina; tutti segni precoci di apoptosi.

» Alla concentrazione di 10 mcg/ml il LNG presenta notevoli effetti inibitori sulla proliferazione delle cellule di mioma uterino ed aumenta il tasso di apoptosi. Tale effetto è sia dose che tempo dipendente.

Dato che il fibroma uterino è una neoformazione fibro-muscolare steroide-dipendente, va detto che il progesterone gioca un ruolo chiave nel suo sviluppo. Numerosi studi clinici dimostrano che il numero delle cellule di mioma in fase replicativa è sostanzialmente più alto durante la fase luteale rispetto alla fase follicolare. Terapie a base di antagonisti del progesterone possono sopprimere la crescita dei fibromi uterini, dal momento che il recettore per il progesterone a livello del mioma è iperespresso rispetto al tessuto sano circostante [8, 21, 108]. È opinione generale che il progesterone stimoli l'attività mitotica del mioma e ne promuova la moltiplicazione cellulare. Tuttavia durante la gravidanza, quando le concentrazioni di progesterone circolante sono marcatamente elevate, nella maggioranza delle pazienti con fibromatosi uterina non si verifica un aumento esagerato del volume dei miomi [109]. Questi dati suggeriscono che il progesterone probabilmente gioca un duplice ruolo nel regolare la crescita dei miomi. Dati sperimentali dimostrano quindi che, nelle pazienti con fibromatosi uterina, l'uso dei progestinici è più indicato rispetto all'uso del progesterone naturale. Infatti la IUD al LNG rilascia giornalmente 20 mcg di LNG a livello della cavità uterina [110], pertanto il LNG raggiunge a livello locale concentrazioni 1000 volte superiori rispetto a quelle circolanti [101]. L'effetto di queste alte concentrazioni di LNG a livello della cavità uterina, rimane per gran parte non chiarito. Dallo studio citato emerge che il LNG inibisce la proliferazione delle cellule miomatose in vitro e che tale effetto è direttamente proporzionale alle concentrazioni di LNG ed al tempo di incubazione: dopo trattamento con 25 mcg/ml di LNG per 24, 48 e 72 ore, il tasso di proliferazione scende del 20,48%, del 21,10% e del 24,36% rispettivamente. Inoltre elevate concentrazioni di LNG riducono i livelli di IGF1, riducono l'espressione di geni proapoptotici come la proteina Bcl-2 e survivina, aumentano i livelli di fosforilazione della proteina p38 e attivano la caspasi 3.

L'uso terapeutico dei progestinici non è, ovviamente, legato al solo abbinamento con la IUD, ma anche come strumento integrativo o aggiuntivo al progesterone endogeno. Non tutti i progestinici sono utili in caso di fibromatosi uterina.

Tra i vari tipi di progestinici esistono profonde differenze in termini di struttura, caratteristiche metaboliche ed effetti farmacodinamici [111-113]. Mentre ormai da tempo è stato as-

della fibromatosi uterina [45, 121-122].

Un progestinico che sembra essersi dimostrato efficace nella terapia della fibromatosi uterina è il Dienogest. Il Dienogest è un progestinico selettivo che combina le proprietà dei 19-nor-progestinici con quelle dei derivati del progesterone, con potenti effetti progestinici ma senza attività androgenica, mineralcorticoide e glucocorticoide [111-113].

Esiste un solo studio riguardo all'utilizzo del Dienogest nel trattamento dei sintomi associati a fibromatosi uterina [114]. Si tratta di uno studio retrospettivo caso-controllo del 2010, che ha messo a confronto due gruppi di pazienti in premenopausa:

- » pazienti con endometriosi associata fibromatosi uterina trattate con Dienogest 2 mg/die per 6 mesi;
- » pazienti con fibromatosi uterina, comparabili con le prime per età e parità, trattate con Leuprolide acetato sempre per un periodo di 6 mesi.

Delle 55 pazienti trattate con Dienogest, 6 presentavano fibromi uterini associati ad endometriosi. Il volume totale dei miomi è stato ridotto in maniera statisticamente significativa del $59,7 \pm 7\%$ rispetto al volume iniziale nel gruppo di pazienti trattate con Dienogest e del $51,9 \pm 5,5\%$ nel gruppo di pazienti trattate con GnRH analogo. Il tasso di riduzione del volume dei miomi è sovrapponibile nei due gruppi.

Vari studi indicano inoltre che il Dienogest è efficace nel migliorare il dolore pelvico associato all'endometriosi e l'estensione della malattia valutata laparoscopicamente [115-118]. Recentemente, la somministrazione di 2 mg/die di questo progestinico, ha dimostrato efficacia pari a quella dei GnRH analoghi (Leuprolide acetato e Buserelina) nel ridurre le algie pelviche da endometriosi [115, 118-119]. I trials clinici sull'efficacia del Dienogest nella terapia dell'endometriosi supportano l'utilizzo di tale progestinico anche nelle pazienti con fibromatosi uterina.

La patologia endometriosica e la fibromatosi uterina hanno infatti parecchi tratti in comune: entrambe sono patologie estrogeno-dipendenti che determinano spesso dolore pelvico e alterazioni del ciclo mestruale [120]. Inoltre, entrambe presentano spesso una gravità di sintomi che è scarsamente correlata con i reperti pre-operatori ed intra-operatori, rendendo difficile la programmazione chirurgica. Recentemente Huang ed altri autori hanno dimostrato la frequente associazione delle due condizioni [120]. Studiando l'effetto del Dienogest sulla malattia endometriosica, è stata dimostrata una riduzione significativa del volume dei miomi coesistenti.

Numerosi studi dimostrano l'efficacia dello stato ipoestrogenico indotto dai GnRH analoghi nella terapia dei fibromi uterini [45, 121-122]. Tuttavia il trattamento con GnRH analoghi è spesso associato ai cosiddetti "sintomi da deficit ovarico", come i disturbi vasomotori, la secchezza vaginale e una significativa perdita di massa ossea, che precludono l'uso a lungo termine di tali composti [45, 121-122]. Di conseguenza gli analoghi del GnRH possono essere utilizzati solo nel breve termine, come misure temporanee nelle pazienti in premenopausa, o come terapia preoperatoria per ridurre le dimensioni dei miomi, ristabilire adeguate concentrazioni di emoglobina e diminuire la perdita ematica intraoperatoria [122].

Il Dienogest invece presenta un'azione di modesta soppres-

sione dell'estradiolo, e pertanto possiede molteplici vantaggi rispetto ai GnRH analoghi, che richiedono una add-back therapy con estrogeni se usati per più di 6 mesi [113, 119]. Inoltre il Dienogest, a differenza dei GnRH analoghi, non è associato ad aumento dell'incidenza di sintomi vasomotori [118-119]. In conclusione, il Dienogest può essere utile nelle pazienti in cui non è indicato il trattamento chirurgico ed in cui si desidera ottenere una riduzione del volume dei miomi. Rappresenta inoltre una valida opzione terapeutica nelle pazienti con fibromatosi uterina che lamentano dolore, senso di peso pelvico, ipermenorrea o altri tipi di sanguinamento uterino anormale e desiderano mantenere la loro capacità riproduttiva; nelle pazienti che rifiutano l'isterectomia; nelle pazienti con alti indici di rischio operatorio e nelle giovani donne con problemi di infertilità.

Un altro tra i progestinici maggiormente utilizzati nella pratica clinica nelle pazienti in peri e post-menopausa è il Noretisterone acetato (NETA). Si tratta di un derivato del 19-Nortestosterone appartenente al gruppo degli estrani. È utilizzato comunemente da molti anni nella terapia dei sanguinamenti uterini anormali in peri e post-menopausa e come componente di diversi schemi di terapia sostitutiva. Esistono alcuni studi in letteratura che hanno indagato le potenzialità terapeutiche e gli effetti collaterali di un preparato somministrato per via orale, il Norcolut, contenente NETA alla dose di 5 mg. Uno di questi studi ha incluso 40 pazienti, con età compresa dai 17 ai 52 anni, affette da sanguinamento post-menopausale con iperplasia cistica conclamata, irregolarità del ciclo mestruale, adenomiosi, sintomi per-menopausali e fibromatosi uterina con menometrorragia [123]. Le pazienti hanno assunto il Norcolut per un lasso di tempo comprendente da 1 a 6 cicli mestruali. La terapia si è dimostrata efficace con una bassa incidenza di effetti collaterali. Un altro studio ha indagato gli effetti biologici del Norcolut sulle lesioni uterine dell'endometrio e del miometrio [124]. In questo studio sono state arruolate 434 pazienti in età riproduttiva con iperplasia o polipi dell'endometrio, fibromi uterini, endometriosi o con più patologie associate. Le pazienti sono state valutate prima e dopo il trattamento con Norcolut. Tale composto si è dimostrato in grado di regolare il ritmo e la quantità del sanguinamento mestruale e di inibire la crescita delle formazioni tumorali (polipi o miomi). Inoltre sono state osservate una regressione del volume dei miomi, una normalizzazione del profilo steroideo, una diminuzione dell'espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone e una trasformazione secretiva dell'endometrio. Queste modificazioni indotte dal NETA hanno portato, in ultima analisi, ad una regressione delle lesioni uterine.

Pertanto i preparati a base di NETA possono essere utilizzati con vantaggio nella pratica clinica per il trattamento dei sanguinamenti uterini disfunzionali e delle irregolarità mestruali, nonché in ambito di terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa e per ridurre i sintomi associati all'adenomiosi.

FIBROMATOSI UTERINA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN POST-MENOPAUSA

Se la terapia medica dei fibromi nelle pazienti in età fertile è ancora oggetto di studio, il ruolo della terapia orale sostitutiva (HRT) nelle pazienti in menopausa con fibromatosi uterina è altrettanto dibattuto. È risaputo infatti che

le patologie ormono-dipendenti rappresentano una controindicazione relativa all'utilizzo della HRT, dal momento che la terapia estro-progestinica potrebbe produrre uno stimolo proliferativo aumentando il volume dei fibromi e i sintomi correlati [125]. Di conseguenza in letteratura esistono pochi studi riguardanti l'utilizzo di HRT nelle pazienti in post-menopausa con fibromatosi uterina.

In termini di parametri morfologici, Schwartz ha dimostrato che il volume dei miomi non aumenta dopo un anno di HRT [126], e Sener ha dimostrato che il volume dei miomi non aumenta in maniera significativa dopo un anno di terapia sequenziale continua con estrogeni coniugati equini e 2,5 mg di Medrospanprogesterone acetato [127]. Dal medesimo studio emerge però che le dimensioni dei miomi aumentano in modo statisticamente significativo se lo schema di terapia consiste in estradiolo transdermico alla dose di 0,05 mg e MAP alla dose di 5 mg [127]. Dal momento che le dosi di estrogeno si equivalgono, il differente effetto sulle dimensioni dei miomi è verosimilmente da attribuire al dosaggio del progestinico. Questo dato è coerente con altri studi che hanno dimostrato che il progesterone (in termini di funzionalità recettoriale e livelli ematici) e non tanto gli estrogeni riveste un ruolo critico nella regolazione della crescita dei miomi in post-menopausa [128-129].

Uno dei pochi studi presenti in letteratura sull'argomento ha indagato gli effetti della HRT sulle dimensioni dei miomi e sull'indice di pulsilità (PI) delle arterie uterine e ha valutato la correlazione tra l'impedenza di flusso dell'arteria uterina ed il tasso di crescita dei miomi [130]. Le pazienti sono state sottoposte ad esame ultrasonografico al tempo 0 e ad intervalli di 3 mesi per 12 mesi. Esse hanno ricevuto per un anno uno schema di terapia sequenziale continua così composto: 17 β -estradiolo transdermico somministrato in maniera continua per 28 giorni, con dismissione giornaliera di 0,05 mg, più Nomegestrolo acetato aggiunto alla dose di 5 mg/die in maniera sequenziale dal 17° al 28° giorno del ciclo. Il Nomegestrolo acetato è un progestinico con ridotta attività androgenica; durante i 12 mesi di trattamento non ha determinato un aumento statisticamente significativo del volume dei fibromi.

Questo suggerisce che il controllo ultrasonografico a breve termine potrebbe essere utile per identificare i miomi a più alto rischio di crescita, mentre pare che la localizzazione del mioma stesso non rivesta alcun valore predittivo.

I dati riguardanti lo studio Doppler delle arterie uterine dimostrano che la HRT determina variazioni sulla funzionalità dei vasi già dopo soli 3 mesi di trattamento [131-133]. Nelle pazienti senza patologie uterine la HRT riduce le resistenze vascolari e aumenta la perfusione delle arterie uterine. Nelle pazienti con fibromatosi uterina il flusso vascolare presenta valori basali di PI più bassi rispetto alla norma, ma la HRT aumenta in maniera significativa la resistenza a livello delle arterie uterine, come accade in molte neoplasie che sviluppano una vascolarizzazione locale, a causa dell'alterazione dell'equilibrio tra ormoni e recettori [134-137].

Lo studio citato in precedenza [130] ha dimostrato che i valori di PI basali sono più bassi nei casi di fibromi uterini che durante la terapia con HRT presentano più alto potenziale di crescita. L'ultrasonografia Doppler può essere quindi utilizzata per valutare la crescita dei miomi, tramite la misurazione del flusso

delle arterie uterine e del flusso delle arterie intramurali [136, 138]. Sembra che lo studio Doppler delle arterie uterine abbia un valore predittivo maggiore rispetto a quello delle arterie intramurali, che poco si correla con la proliferazione cellulare e l'entità dell'angiogenesi [139]. In definitiva il riscontro di un basso indice di resistenza a livello delle arterie uterine in una paziente con fibromatosi uterina potrebbe indicare il rischio di crescita dei fibromi stessi durante la somministrazione di HRT. La determinazione del valore di PI delle arterie uterine potrebbe quindi essere utile per predire il potenziale di crescita del mioma e potrebbe essere utilizzato come parametro di screening prima di iniziare la HRT.

Un recente studio ha confrontato due differenti schemi di HRT su un campione di 260 pazienti in post-menopausa con e senza fibromatosi uterina [140]. Le pazienti sono state divise in due gruppi in base alla presenza o meno di miomi uterini e ogni gruppo è stato ulteriormente diviso a metà. Ad una metà di ciascun gruppo è stata somministrata una terapia orale sostitutiva combinata ciclica a base di Estradiolo valerato (EV) 2 mg e Ciproterone acetato (CA) 1 mg per 21 giorni con un intervallo di sospensione di 7 giorni. All'altra metà di ciascun gruppo è stato invece proposto uno schema sequenziale ciclico con Etililestradiolo (E2) transdermico 50 mcg per 21 giorni e Medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg per os aggiunto dal 10° al 21° giorno del ciclo, sempre con 7 giorni di sospensione. Tra le pazienti senza fibromi sono insorte nuove formazioni nel 5% dei casi di quelle trattate con lo schema sequenziale, mentre non sono stati rilevati nuovi fibromi nelle pazienti trattate con terapia orale. Tra le pazienti con preesistente fibromatosi uterina è stato notato un aumento statisticamente significativo delle dimensioni dei miomi solo nel gruppo trattato per via transdermica, mentre i miomi non hanno subito variazioni nel gruppo trattato con terapia orale.

Le differenze osservate potrebbero essere imputate all'attività estrogenica, dal momento che l'EV presenta un'azione più debole rispetto all'E2 rilasciato direttamente in circolo [141-142]. Inoltre è stato dimostrato che la concentrazione dei recettori per il progesterone a livello del tessuto fibromatoso è strettamente connessa con i livelli ematici di estradiolo [143]. Pertanto l'utilizzo dell'EV potrebbe determinare una stimolazione più blanda dei recettori progestinici rispetto all'E2. Per quanto riguarda i progestinici, il CA presenta, date le sue proprietà antiandrogeniche, una minore affinità per il recettore rispetto ad un altro derivato del progesterone come il MAP. D'altra parte, com'è già stato detto, il MAP ha un'azione dose-dipendente sulla crescita dei miomi, con un effetto massimo durante i primi sei mesi di trattamento [144-145].

In conclusione lo studio dimostra che la terapia orale con EV + CA non influenza l'insorgenza dei miomi uterini e non aumenta le dimensioni dei miomi esistenti, mentre la terapia con E2 transdermico + MAP sembrerebbe favorire l'insorgenza dei miomi e ne stimolerebbe la crescita.

Alcuni studi presenti in letteratura hanno valutato gli effetti del NETA nelle donne in post-menopausa con fibromatosi uterina. In particolare si può citare uno studio che ha indagato gli effetti di due differenti terapie ormonali sostitutive (Tibolone e HRT transdermica) sui fibromi uterini in pazienti in post-menopausa [146]. Sono state arruolate 56 pazienti in post-menopausa, con età media di 57,3 anni, con fibromato-

si uterina, che non avevano mai ricevuto alcun tipo di terapia ormonale sostitutiva. Le pazienti sono state randomizzate per la terapia con tibolone 2,5 mg e con HRT transdermica. La HRT transdermica era costituita da estradiolo alla dose di 0,05 mg per 4 settimane e NETA alla dose di 0,25 mg per 2 settimane. La misurazione dei miomi è stata effettuata mediante ecografia trans-vaginale al tempo 0 e dopo 6 mesi di terapia. Lo studio ha dimostrato che le dimensioni dei miomi uterini possono aumentare durante terapia ormonale sostitutiva, sia con tibolone che con HRT transdermica, ma senza differenze statisticamente significative rispetto al tempo 0, inoltre il tasso di crescita dei miomi è stato maggiore nelle pazienti che hanno assunto HRT transdermica rispetto al gruppo che ha assunto tibolone, ma anche in questo caso la differenza non è risultata statisticamente significativa. Il tibolone esercita effetti estrogenici, androgenici e progestinici su diversi tessuti. In particolare presenta azione soppressiva sull'endometrio. Nello studio citato il tibolone ha dimostrato di influire in misura minore sulla crescita dei miomi rispetto alla HRT transdermica, ma senza differenze statisticamente significative. Fedele ha riportato risultati simili [147] in un suo studio, in cui però la differenza tra tibolone e HRT, in termini di impatto sulla crescita dei miomi, è risultata statisticamente significativa. Nello studio di Fedele tuttavia il progestinico era somministrato per via orale. Quando la HRT è somministrata per via transdermica, gli ormoni entrano direttamente in circolo bypassando il circolo epatico, questo potrebbe permettere una più alta concentrazione di estrogeni e progesterone in circolo, tuttavia ancora non è chiaro come queste concentrazioni possano determinare la crescita dei miomi.

Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto di differenti schemi di HRT sulla crescita dei miomi, dal momento che la HRT rappresenta uno strumento terapeutico fondamentale nelle pazienti in menopausa, e la fibromatosi uterina ha una elevata prevalenza anche in questo gruppo di pazienti.

OPZIONI TERAPEUTICHE CHIRURGICHE

La miomectomia per via laparotomica o laparoscopica è indicata nelle pazienti con miomi sintomatici che desiderano preservare la capacità di procreare, o quando la presenza dei miomi rappresenta un ostacolo allo sviluppo della gravidanza [88]. La miomectomia laparotomica è stata a lungo utilizzata come trattamento conservativo rispetto all'isterectomia, infatti è in grado di ridurre i sintomi nell'80% delle pazienti [89]. La miomectomia laparotomica non presenta maggiore morbidità perioperatoria rispetto all'isterectomia, e pertanto può essere considerata una alternativa sicura all'intervento demolitore [90-91].

Nonostante i limiti intrinseci della procedura, numerosi studi prospettici randomizzati che confrontano la miomectomia laparoscopica con la tecnica a cielo aperto, dimostrano che la prima è associata ad un minore dolore post-operatorio, a minor tempo di degenza e a minori accessi ospedalieri [93].

Un altro valido approccio chirurgico nella terapia dei miomi uterini è rappresentato dalla miomectomia isteroscopica. La principale indicazione a questo tipo di intervento è costituita dalla presenza di miomi sottomucosi associati ad aumento del sanguinamento mestruale o ad infertilità. In particolare sono resecabili per via isteroscopica i miomi sottomucosi di tipo I,

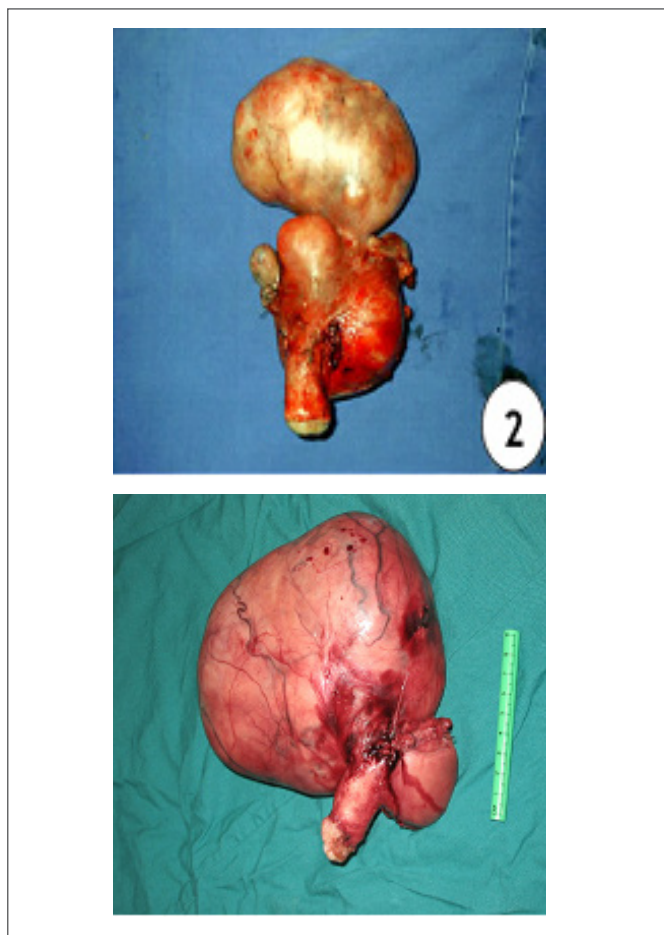


Fig. 3 -Pezzi anatomici di utero con fibromatosi uterina. L'approccio chirurgico alla fibromatosi non è un'obbligazione certa, ma deve essere considerata come una possibilità, in specie quando i quadri di menometrorragia e anemia sono gravi e le dimensioni di utero e/o fibromi superano il limite ed ogni tentativo di intervento medico, quando sia stato possibile tentarlo, non ha dato nessun miglioramento significativo della situazione clinica della paziente. Le modalità di approccio chirurgico sono molteplici: miomectomia laparotomica, miomectomia laparoscopica, asportazione di miomi per via isteroscopica, ablazione endometriale e, come opzione radicale, l'isterectomia laparotomica, vaginale o laparoscopica. Esistono pochi studi in letteratura che mettano a confronto le varie opzioni terapeutiche disponibili (mediche e chirurgiche), in termini di risultati a lungo termine e di miglioramento dei sintomi soggettivi delle pazienti. Le pazienti con sintomi severi, come ad esempio anemia ingravescente e occlusione ureterale, devono essere indirizzate alla terapia chirurgica. L'intervento chirurgico appare inoltre l'opzione migliore per le pazienti con menorragia, dolore o senso di peso pelvico, urgenza minzionale e incontinenza urinaria, ossia in tutte quelle situazioni in cui la presenza di miomi sintomatici influisce sulla qualità della vita della donna.

mentre per quelli di tipo II l'approccio isteroscopico, quando possibile, risulta più difficoltoso [5]. Ovviamente prima di utilizzare l'isteroscopia vanno escluse le altre cause di sanguinamento uterino anomalo [94]. Si ricorda che la classificazione dei miomi sottomucosi si basa sulla percentuale di sviluppo del mioma all'interno della cavità: i miomi di tipo 0 sono totalmente intracavitari, quelli di tipo I si estendono all'interno della cavità uterina per più del 50% del loro volume, mentre quelli di tipo II, si sviluppano all'interno della cavità per meno del 50 % [95].

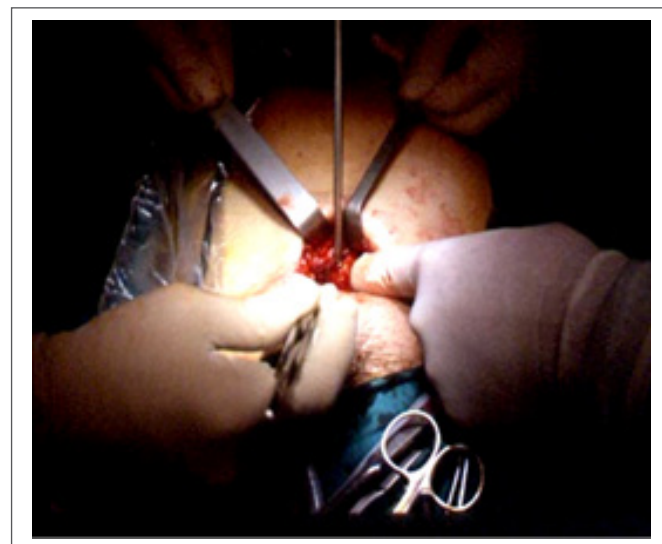


Fig. 4 - Miomectomia minilaparotomica assistita laparoscopicamente - Oggi, grazie ai progressi raggiunti nell'ambito della chirurgia laparoscopica, la miomectomia con tecnica mini-invasiva (laparoscopica tout court o minilaparotomica assistita laparoscopicamente) rappresenta sempre di più una valida opzione agli accessi tradizionali. Tuttavia l'applicazione su larga scala di questo approccio è limitata dalle dimensioni e dal numero di miomi che è possibile rimuovere per via laparoscopica, nonché dalle difficoltà tecniche della procedura, soprattutto in termini di sutura (92).

Le pazienti con fibromatosi uterina sintomatica, resistente alla terapia medica e senza desiderio di prole, sono invece candidate all'intervento di isterectomia [90-91], nonostante questo tipo di approccio sia destinato a diminuire sempre più grazie alla diffusione delle tecniche meno invasive. L'intervento di isterectomia non è privo di complicanze, tra cui il rischio di abbondanti perdite ematiche intra-operatorie [90, 96]. Il trattamento pre-operatorio con analoghi del GnRH può essere d'aiuto nel ridurre il sanguinamento durante l'intervento e nel ridurre la necessità di praticare un'incisione addominale verticale [52]. L'isterectomia può essere praticata per via vaginale, per via addominale classica oppure per via vaginale assistita laparoscopicamente. L'isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente prevede un tempo laparoscopico che si conclude prima della legatura delle arterie uterine (tipo I secondo la classificazione di Munro e Parker) [97]. L'approccio laparoscopico, confrontato con l'isterectomia tradizionale per via addominale, offre i vantaggi di una tecnica meno invasiva (minore sanguinamento

intra-operatorio, minore dolore post-operatorio, tempi di ricovero più brevi), senza un aumento dei rischi intra-operatori, ed anzi, in alcuni casi, con un minore incidenza di complicanze post-operatorie [98]. L'approccio vaginale non può essere praticato su tutte le pazienti, dal momento che le dimensioni dell'utero devono essere inferiori a quelle di un utero gravido a 16 settimane gestazionali. Nel caso di pazienti selezionate, l'approccio vaginale presenta numerosi vantaggi rispetto all'isterectomia vaginale assistita laparoscopicamente, tra cui la minore durata dell'intervento, la minore esposizione ai farmaci anestesiológicos ed i minori costi complessivi. D'altra parte i risultati ottenuti con le due tecniche sono pressoché sovrapponibili [99-101].

EMBOLIZZAZIONE DELL'ARTERIA UTERINA

Questa tecnica sembra essere efficace nella terapia della fibromatosi uterina di un gruppo selezionato di pazienti. Candidate ideali per questa procedura sono le pazienti con sintomi tali da necessitare un intervento di isterectomia o miomectomia, ma che desiderano conservare l'utero. La tecnica consiste nell'occlusione selettiva, parziale o completa, dell'arteria uterina e delle sue branche mediante l'iniezione di sostanze sclerosanti attraverso un catetere arterioso con accesso a livello dell'arteria femorale [102].

Esistono numerosi studi in letteratura che hanno messo a confronto l'efficacia dell'embolizzazione dell'arteria uterina versus l'isterectomia e/o la miomectomia nelle pazienti sintomatiche con fibromatosi uterina. Molti hanno dimostrato che le tecniche offrono risultati simili in termini di outcome clinici e di miglioramento della qualità di vita delle pazienti [163-166]. Uno degli studi più attendibili sull'argomento è il trial randomizzato controllato e multicentrico EMMY [164], che ha messo a confronto le due tecniche sopra citate in un gruppo di pazienti in premenopausa con sintomi da fibromatosi uterina. Già i risultati preliminari dopo 2 anni di follow-up confermarono quanto riportato da altri studi: l'embolizzazione dell'arteria uterina sarebbe una valida alternativa all'isterectomia, con efficacia sovrapponibile all'intervento demolitivo [167].

Pochi mesi fa sono stati pubblicati i risultati dello studio EMMY dopo 5 anni di follow-up [168]:

- » il 28,4% delle pazienti sottoposte ad embolizzazione è andato incontro ad isterectomia secondaria a causa della persistenza della menometrorragia,
- » la maggioranza (82,6%) delle isterectomie secondarie sono state effettuate entro i due anni dall'inizio dello studio, per cui un intervallo libero da reintervento pari a due anni dall'embolizzazione potrebbe essere un fattore predittivo della possibilità di evitare l'isterectomia nel lungo periodo;
- » le percentuali di isterectomia secondaria non variano nelle pazienti sottoposte ad embolizzazione unilaterale rispetto a quelle sottoposte ad embolizzazione bilaterale, il che indica che l'embolizzazione unilaterale non avrebbe maggiori possibilità di fallimento rispetto a quella bilaterale;
- » la possibilità di fallimento della tecnica di embolizza-

zione sarebbe invece aumentata da un elevato Body mass index al tempo 0;

- » nelle pazienti sottoposte ad embolizzazione che non hanno necessitato di isterectomia secondaria il controllo del sanguinamento anomalo è stato del 75,9%;
- » l'intervento di isterectomia come prima istanza non garantisce l'assenza di ulteriori interventi: infatti il 10,7% delle pazienti sottoposte ad intervento demolitivo ha dovuto subire un ulteriore intervento a causa di complicanze intercorse (ad esempio fistole vescicovaginali e sindromi aderenziali);
- » durante i 5 anni di follow-up non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi in studio in termini di funzionalità urinaria e di valutazione soggettiva dei sintomi menopausali (effettuata mediante lo score di Wiklund, che non contempla la regolarità mestruale);
- » la qualità della vita delle pazienti, misurata tramite questionari specifici, ha avuto l'aumento maggiore nel primo mese dopo i trattamenti, e non è risultata significativamente diversa nel gruppo delle pazienti sottoposte ad embolizzazione rispetto al gruppo delle isterectomizzate [169];
- » nel gruppo delle pazienti sottoposte ad embolizzazione si è avuto un miglioramento significativamente maggiore della funzionalità defecatoria rispetto al gruppo delle pazienti sottoposte ad isterectomia.

Si può affermare quindi che l'embolizzazione dell'arteria uterina rappresenta un intervento di comprovata efficacia e risulta una valida alternativa all'isterectomia nelle pazienti sintomatiche con fibromatosi uterina. Nonostante si stiano accumulando evidenze sugli effetti benefici di tale tecnica, la sua applicazione in alternativa all'isterectomia risulta ancora, nella pratica ginecologica, relativamente bassa.

CONCLUSIONI

In conclusione, questa mini-review dimostra come siano varie le possibilità terapeutiche nell'ambito della fibromatosi uterina e come sia importante non sottovalutare tanto i parametri clinici, quanto le scelte terapeutiche. Potrebbe essere utile pensare che il primo approccio debba essere sempre clinico-medico, e solo dopo un'attenta valutazione della situazione fisiopatologica e delle situazioni biologiche della donna (età fertile, perimenopausa, menopausa, ecc.) si debba prendere in considerazione l'eventualità chirurgica. Per quanto la fibromatosi sia una "neoplasia" del tutto benigna è però un quadro fisiopatologico che è in grado di determinare grosse disabilità nella vita quotidiana della donna e una adeguata soluzione del problema deve essere sempre trovata.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol*. 1955; 70:720-740
2. Blake RE. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *Journal of the national medical association*. Vol. 99, no. 10, October 2007.
3. Kaunitz A.M. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 75 (2007) S130-S133.
4. Stewart E. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas. Up to date online. Available at http://www.utdol.com/utd/content/topic.do%3FtopicKey%3Dgen_gyne/8093%20type%3DA%20selectedTitle%3D1~30 last accessed 9/7/06.
5. Emanuel MH, Wamsteker K, Metz G., Lammes F. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 743-8.
6. Barbieri RL, Andersen J. Uterine leiomyoma: the somatic mutation theory. *Seminars in reproductive endocrinology*. Thieme medical publishers, Inc. Ed. Leon Speroff, MD. 1992; 10:301-309.
7. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. A clinical opinion. *Am J Obstet Gyn*. 1995; 172 pt 1:14-18.
8. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 (suppl 5): 791-793.
9. Stewart EA, Nowak RA., New concepts in the treatment of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 624-627.
10. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of the fibromyoma uteri. *Virchows Arch*. 1996; 428:347-351.
11. Schwartz SM, Voigt L, Tickman E. Familiar aggregation of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol*. Abstract of the 33rd annual meeting; Seattle, WA. 2000. June: 15-17.
12. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma: a review. *Environ Ealth Perspect*. 2003; 111:1037-1054.
13. Nilbert M and Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990; 2:3-13.
14. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL. Cytogenetics abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1991; 76:923-926.
15. Ligan AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:8-14.
16. Rein MS, Powell WL, Walters FC. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod*. 1998; 4 (1):83-86.
17. Segars J. TGF α collagen-keloid and the abnormal collagen hypothesis. Abstract of the 2nd NIH International Congress: advances in uterine leiomyoma research. Bethesda, MD. 2005:24-25.
18. Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004; 40:204-217.
19. Leppert PC, Catherino WH, Segars J. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obst Gyn*. 2006; 195:415-420.
20. Takeshi M, Hiroya M, Yosuke S. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 68. 2003: 817-824.
21. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Movy MJ, Burry KA, Harrington MS. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:78-85.
22. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:1876-1881.
23. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of overexpression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev*. 1990; 11:443-453.
24. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:334-340.
25. Huet-Hudson YM, Chakraborty C, Suzaki Y, Andrews GK, Dey SK. Estrogen regulates synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells. *Mol Endocrinol*. 1990; 4:510-523.
26. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetke NC, McLachlan JA. Transforming growth factor is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology*. 1992; 131:1657-1664.
27. Rossi MJ, Chergini N, Materson BJ. Presence of epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and their receptors in human myometrial tissue and smooth muscle cells, their action in smooth muscle cells in vitro. *Endocrinology*. 1992; 130:169-178.
28. Yeh J, Rein M, Novak R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyoma. *Fertil Steril*. 1991; 56:997-1000.
29. Lumsden MA, West CP, Bramley T, Rumgay L, Baird DT. The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypo-estrogenic by continuous administration of LHRH agonist. *Br J Obstet Gynecol*. 1988; 95:1299-1304.
30. Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, Walmer DK, McLachlan JA. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimula-

- tion of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:21-25.
31. Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor 1 promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1837-1844.
 32. Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor 1 autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. *Cancer Res*. 1996; 56:4049-4055.
 33. Van Der Ven LTM, Gloudemans T, Paul JM, Van Buul-Offers SC, Bladergroen BA, Welters MJP. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor 1. *Int J Cancer*. 1994; 58:427-434.
 34. Van Der Ven LTM, Van Buul-Offers SC, Gloudemans T, Bloemen RJ, Roholl PJM, Sussenbach JS. Modulation of insulin-like growth factor (IGF1) action by IGF-binding proteins in normal, benign, and malignant smooth muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3629-3635.
 35. Van Der Ven LTM, Rohol PJM, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJP, Bladergroen BA. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF-binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer*. 1997; 75:1631-1640.
 36. Matsuo H, Maruo T, Samoto I. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:293-299.
 37. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev*. 1990; 11:443-453.
 38. Pollard JW. Regulation of polypeptide growth factor synthesis and growth factor-related gene expression in the rat and mouse uterus before and after implantation. *J Reprod Fertil*. 1990; 88:721-731.
 39. Murphy LG, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor 1 expression in the rat uterus. *Mol Endocrinol*. 1987; 1:445-450.
 40. Sumida C, Pasqualini JR. Antiestrogens antagonize the stimulatory effect of epidermal growth factor on the introduction of progesterone receptor in fetal uterine cells in culture. *Endocrinology*. 1989; 124:591-597.
 41. Katzenellenbogen BS, Norman MJ. Multihormonal regulation of the progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells: interrelationships among insulin/insulin-like growth factor-1, serum and estrogens. *Endocrinology*. 1990; 126:891-898.
 42. Eiletz J, Genz T, Pollow K. Sex steroid levels in serum, myometrium, and fibromyomata in correlation with cytoplasmatic receptors and 17- β -idrossisteroide-deidrogenasi activity in different age groups and phase of the menstrual cycle. *Arch Gynecol*. 1980; 229:13-20.
 43. Matthews CC, Feldman EL. Insulin-like growth factor 1 rescues SH-SY 5Y human neuroblastoma cells from hyperosmotic induced programmed cell death. *J Cell Physiol*. 1996; 166:323-331.
 44. Kurachi O, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2275-2280.
 45. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007; vol.88:255-271.
 46. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol*. 2002; 100:8-17.
 47. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine women's health study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:566-572.
 48. Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl 3): 3-25
 49. Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue treated women with uterine myomas. *J. Soc. Gynecol Investig* 2005; 12: 123-8.
 50. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988; 49: 1083-5.
 51. Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, Shawker TH, Loriaux DL, Coolins RL. Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51:951-6.
 52. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109: 1097-108.
 53. De aloysio D, Altieri P, Pretolani G, Romeo A, Paltrinieri F. The combined effect of a GnRH analog in premenopause plus postmenopausal estrogen deficiency for the treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 115-9.
 54. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 104-7.
 55. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618-25.
 56. Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002; 29:222-224.
 57. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in post-menopausal women who are treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril*. 2002; 78:63-68.

58. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217-23.
59. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of Raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38-43.
60. Sankara S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 22, No. 4, pp. 655-676, 2008.
61. Corbin A, Frederick J, Jones B. Comparison of LHRH agonists and antagonists: antifertility and therapeutic developments. In Labrie F, Belanger A % duponA (eds.). *LHRH and its analogues*. New York: Elsevier, 1984, pp. 95-122.
62. Gordon K, Danforth DR, Williams RF. Novel regimen of gonadotropin releasing (GnRH) antagonist plus pulsatile GnRH: controlled restoration of gonadotropin secretion and ovulation induction. *Fertil Steril* 1990; 54: 1140-1145.
63. The Ganirelix Dose Finding Group. A double blind, randomized, dose finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surge in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-3031.
64. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C. New developments in the use of peptide gonadotropin -releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Invest Drugs* 2005; 14: 1085-1097.
65. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertile steril* 1993; 60: 642-646.
66. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing antagonists Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12: 2028-2035.
67. Flierman PA, Oberyè JJ, van der Hulst VP. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 638-642.
68. Mitlak BH & Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement therapy: the potential of selective estrogen receptor modulators *Horm Res* 1997; 48: 155-163.
69. Palomba S, Sammartino A, affinito P. Effect of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 38-43.
70. Palomba S, Iorio, F, Morelli M. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3630-3608.
71. Marsh EE & Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 59-67.
72. Ettingrr B, Black DM, Mitlak BH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
73. Wu T, Chen X & Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4. CD005287.
74. Brahma PK, Martel KM & Christman GM. Future directions in myoma research. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 199-224.
75. Chwalisz K, Lamar Parker R, Williamson S. Treatment of uterine leiomyomas with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM). *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 636.
76. Chwalisz K, Larsen L, McCrary K. Effects of the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil on bleeding patterns in subjects with leiomyomata. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:728.
77. Smith IE & Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-2442.
78. Shozu M, Murakami K & Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 51-60.
79. Kaunitz AM. Aromatase inhibitor therapy for uterine bleeding in postmenopausal woman with leiomyomata. *Menopause* 2007; 14: 941-943.
80. Shozu M, Murakami K, Segawa T. Succesful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79: 628-631.
81. Melli MS, Farzadi L & Madarek EO. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression. *Saudi Med J* 2007; 28: 445-450.
82. La Marca A, Musacchio MC, Morgante G. Hemodynamic effect of danazol therapy in women with iterine leiomyomata. *Fertile Steril* 2003; 79: 1240-1242.
83. Fedele L, Bianchi s, marchini M. Histological impact of medical therapy – clinical implications. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (Suppl 12): 8-11.
84. La Marca A, Giulini S, Vito G. Gestrinone in the treatment of uterine leiolyomata: effects on uterine blood supply. *Fertile Steril* 2004; 82: 1694-1696.
85. Coutinho EM. Gestrinone in the treatment of myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1989; 150: 39-46.
86. Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30:44-47.
87. Coutinho EM & Goncalves MT. long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril* 1989; 51: 939-946.
88. Schweppe K.-W. Progestins and uterine leiomyoma. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 (Suppl 4): 21-24.
89. Segaloff A, Weed JC, Sternberg WH, Parson W. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1949; 9: 1273-91.

90. Mixson WT, Hammamond DO. Response of fibromas to a progestin. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 754-60.
91. Maheux R. Treatment of fibroids with the combination of the GnRH agonist gosorelin (Zoladex) and hormone replacement therapy. In Shaw RW, ed. *Advances in Reproductive Endocrinology*. Vol 4. Uterine Fibroids, Time for Review. Carnforth, UK: Parthenon publishing, 1992: 135-46.
92. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353-62.
93. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-8.
94. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235-41.
95. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002126.
96. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl): S 130-3-
97. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, Nappi C. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67: 277-80.
98. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1 year follow-up study. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2008; Vol 15, No 6: 735-738.
99. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception*. 1999; 60: 51-53.
100. Wildmeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 102: 74-79.
101. Cepicky P, Cibula D, Dvorak V. Recommendations for the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). *Ceska Gynekol* 2007; 72: 149-50.
102. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2005; 59: 29-35.
103. Kaunitz A.M. Progestin-releasing intrauterine system and leiomyoma. Review article. *Contraception* 75. 2007; S130-S133.
104. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on the endometrial morphology. *J Clin Pathol*. 2003; 56: 305-307.
105. Zhu PD, Luo HZ, Cheng J. The effect of intrauterine devices (stain-less steel ring, copper-T220 and levonorgestrel) on the DNA content in isolated human endometrial cells. *Contraception*. 1989; 40: 591-604.
106. Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 316-319.
107. Xu Q, Qiu L, Zhu L, Luo L, Xu C. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception* 82. 2010. 301-308.
108. Pavlovich SV, Volkov NI, Burlev VA. Proliferative activity and level of steroid hormone receptors in the myometrium and myoma nodes in different phases of menstrual cycle. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136: 396-8.
109. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 801-5.
110. Sun YB, Zhu PD, Xiao BL. Review on studies of levonorgestrel-releasing IUD (20 µg). *J Reprod Med* 2005; 14: 129-34.
111. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H. (2008). Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 73: 222-231.
112. Sitruk-Ware R. (2006). New progestagens for contraceptive use. *Hum reprod Update* 12: 169-178.
113. Harada T, Taniguchi F. (2010). Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens health* 6: 27-35.
114. Satoshi I, Hiroshi T, Kazutoshi M, Noriko S, Atsushi I. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch. Gynecol Obstet* 2010. DOI 10.1007/s00404-010-1732-6.
115. Harada T, Momoeda M, Taketani Y. (2009). Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, doubleblind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 91:675-681
116. Kohler G, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C, Mueck A. (2010). A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 108:21-25
117. Schindler A, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C. (2006). High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 22:9-17
118. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. (2010). Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod Update* 25:633-641
119. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:193-198
120. Huang J, Lathi R, Lemyre M, Rodriguez H, Nezhat C, Nezhat C. (2010). Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil Steril* 94:720-723.
121. Levy B. (2008). Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:812-823

122. Sankaran S, Manyonda I. (2008). Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22:655–676
123. Bozhinova S. The use of the Norcolut preparation in gynecologic practice. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1996; 35 (3): 50-1.
124. Vikhlaeva EM, Uvarova EV, Samedova NCh. The mechanism of the therapeutic effect of norethisterone in hyperplastic diseases of the endo- and myometrium in women of reproductive age. *Vopr Onkol*. 1990; 36 (6): 683-9.
125. Lamminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M, Tuimala R. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:11–4.
126. Schwartz LB, Lazer S, Mark M, Natchtchall LE, Horan C, Goldstein SR. Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata? A preliminary report. *Menopause* 1996;3:38–43.
127. Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65(2):354–7.
128. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SSC. Regression of uterine leiomyomata to antiprogestosterone RU 486. *Fertil Steril* 1995;64(1):187–90.
129. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaughlin DT. Fibroid and miometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990;53:1018–23.
130. Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazzaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 35 (2000); 167-173.
131. Cacciatori B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4):563–8.
132. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Craiford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58(5):959–63.
133. Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogen, arterial status and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335:1470–1.
134. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal doppler examination of uteri with myomas. *Clin Ultrasound* 1996;24(3):135–40.
135. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color doppler. *Ultrasound Med Biol* 1992;18(6-7):645–9.
136. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S. Transvaginal color doppler sonography in the assessment of pelvic tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:137– 54.
137. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM, Thaler I. Uterine artery velocimetry waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding: correlation with histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:162–6.
138. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary report. *J Ultrasound Med* 1998;17(1):17–20.
139. Soon-Cen H, Cheng-Hsiang Y, Ray-tsung H, Keng-fu H, Yi-Chang T, Cheng-Yang C. Intratumoral blood flow in uterine myoma correlated with a lower tumor size and volume, but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. *Obstet Gynecol* 1996;87(6):1019–24.
140. Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas* 37 (2000) 27-32.
141. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Abbiati I, Nappi RE. Long-term sequential treatment with combined estradiol valerate and cyproterone acetate in early postmenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:49–53.
142. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(8):1099–106.
143. Buchi KA, Keller PJ. Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:487–92.
144. Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65(2):354–7.
145. Ylostalo P, Granberg S, Backstrom AC, Hirsjarvi-Lahti T. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:313–7.
146. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period Tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 42 (2002) 243-246.
147. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconatto G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2000; 88: 91-4.
148. Bonney V. The technique and result of miomectomy. *Lancet* 1931; 220: 171-7.
149. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
150. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 539-43.
151. Sawin SW, Plievsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1448-55.

152. Parker WH, Rodi IA. Patient selection for laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 2: 23-6.
153. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myometomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 654-8.
154. Parker W. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87:725-36.
155. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000; 73: 197-204.
156. Unger JB, Paul R, Caldito G. Hysterectomy for the massive leiomyomatous uterus. *Obstet Gynecol* 1992; 100: 1271-5.
157. Munro MG, Parker WH. A classification system for laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 624-9.
158. Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Obstet gynecol* 1999; 180: 270-5.
159. Summit RL, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol* 1992; 80:895-901.
160. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004; 328:129.
161. Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. *Obstet Gynecol* 2000; 95:787-93.
162. Spies JB, Sacks D. Credentials for uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:111-3.
163. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356: 360-70.
164. HehenKampWJ, Volkers NA, Donderwinkel PF. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and post-procedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1618-29.
165. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 226-33.
166. Pinto I, Chimeno P, Romo A. Uterine fibroids: Uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment: a prospective, randomized and controlled clinical trial. *Radiology* 2003; 226: 425-31.
167. Volkers NA, HehenKampWJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 519. e1-11.
168. Van der Kooij SM, HehenKampWJK, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-years outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 105. e1-13.
169. HehenKampWJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy: results from the randomized clinical embolisation versus hysterectomy (EMMY trial). *Radiology* 2008; 246: 823-32.

L'uso del DHEA in menopausa

Alessia Prati, Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli,
Federica Ricchieri, Elisa Chierchia, Giovanna Bosco, Giulia Despini,
Andrea R. Genazzani*, Alessandro D. Genazzani

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

INTRODUZIONE

Il deidroepiandrosterone (DHEA) viene tipicamente prodotto dalla ghiandola surrenale con modalità secretorie che variano nel corso della vita dell'uomo: con l'età adulta si raggiungono i massimi livelli ematici di DHEA e del suo analogo solfato (DHEAS), dopodiché (circa attorno ai 35 anni) inizia un lento declino delle quantità secrete, che porterà all'età di 70-80 anni tali livelli a ridursi fino al 10-20%.[1] DHEA e DHEAS rappresentano i prodotti di maggior produzione della corteccia surrenalica e raggiungono quantità superiori rispetto ad ogni altro ormone steroideo circolante[2]. Nonostante non sia stato identificato un recettore specifico del DHEA, vari studi suggeriscono possibili effetti cardioprotettivi, antidiabetici, antiobesità, immunostimolanti ed antitumorali e sono evidenti associazioni tra livelli basali elevati di DHEAS e la percezione di uno stato di benessere e salute[2].

Questa mini review si propone di esporre brevemente gli effetti del DHEA, in particolare di quelli neuroendocrini, e di come il calo dei suoi livelli sia uno dei maggiori meccanismi implicati nel fenomeno dell'aging. Proprio per questo l'uso del DHEA è stato proposto come possibile terapia ormonale sostitutiva alternativa a quella tradizionale od un suo complemento.

Il motivo principale del grande interesse che sempre più si riversa sulla terapia ormonale sostitutiva è la ricerca della formulazione più idonea per la donna e con i minori effetti collaterali. Questo non è tanto dettato da una moda momentanea, quanto piuttosto dal fatto che l'aspettativa di vita è aumentata progressivamente, con il risultato che le donne vivono per più di un terzo della loro vita in menopausa[3].

Sono molti gli studi che hanno analizzato e compreso i cambiamenti della funzionalità surrenalica durante l'invecchiamento e che hanno valutato la possibilità di utilizzare, come terapia ormonale sostitutiva alternativa, il DHEA, un precursore sia degli androgeni che degli estrogeni[4] e di questo quindi discuteremo.

L'AGING E LA MENOPAUSA

La transizione verso la menopausa è un momento di adattamento per la donna, perché il suo organismo va incontro a profondi cambiamenti. Infatti la progressiva riduzione dei livelli plasmatici di estrogeni (principalmente prodotti dall'ovaio) e di androgeni (sia dall'ovaio che dalla surrene)

determina cambiamenti e adattamenti rilevanti nella maggior parte degli organi e dei sistemi femminili, primo fra tutti il sistema nervoso centrale. I ridotti livelli di steroidi sessuali inducono cambiamenti anche nella produzione e nella clearance di neurotrasmettitori e neuromodulatori, notoriamente implicati nella modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Con il blocco della produzione ormonale ovarica, i recettori steroidei, che sono ubiquitari nel cervello, non vengono più stimolati e di conseguenza si modificano i soliti equilibri e i meccanismi centrali che hanno dominato per tutta l'età fertile. Anche i sistemi endocrino e neuroendocrino sono profondamente interessati da tali cambiamenti. La menopausa non rappresenta però il solo evento che stravolge l'organismo femminile, infatti questa si verifica in un momento della vita della donna in cui nel suo organismo è già in corso una profonda modificazione, causato dal fenomeno dell'aging.

Il processo di aging è un evento fisiologico, che nella specie umana si innesca a partire dai 20-30 anni per l'attivazione di un ipotetico pacemaker centrale ipotalamico oppure localizzato nelle aree superiori della corteccia cerebrale, che condiziona un cambiamento funzionale a livello cerebrale e ipofisario, influenzando numerosi adattamenti in diversi organi periferici: il calo di GH determina una ridotta produzione di IGF-1 a livello epatico, una riduzione dei livelli delle gonadotropine determina una ridotta produzione di estradiolo e testosterone rispettivamente a livello di ovaie o testicoli, il calo dell'ACTH riduce la produzione del DHEA da parte della corteccia surrenalica. Questi eventi regolano il processo di aging di tutti i principali assi endocrini e sanciscono l'inizio della cosiddetta "frailty syndrome"[5]: se infatti nel giovane la capacità di adattamento è maggiore per la presenza di numerose "bio-strategie" difensive, nell'anziano la situazione è diversa, perché è minore la capacità di adattarsi, proprio per l'instaurarsi di un meccanismo di decadimento e perché vengono meno tutte queste riserve difensive. Successivamente si aggiunge il cambiamento del mondo endocrino, che si genera con la menopausa nella donna e con il deficit androgenico nell'uomo, il quale a sua volta facilita la progressione del processo di decadimento età-correlato, aumentando appunto il rischio di "frailty syndrome" tipico dell'età avanzata.[6] Va rilevato che, parallelamente ai cambiamenti degli androgeni plasmatici, in specie del DHEA/DHEAS, si assiste ad un costante e progressivo aumento ne-

gli anni dei livelli di cortisolo. Questo porta ad un grado di ipercortisolismo tipico dell'anziano, che rappresenta un meccanismo di difesa biologico, pur rappresentando un trigger di squilibri metabolici e neurologici: l'ipercortisolismo è infatti neurotossico ed iperglicemizzante se protratto negli anni.

Il primo fenomeno che si innesca è dunque l'aging, su cui poi si aggiunge la menopausa, caratterizzata dal decadimento della funzionalità ovarica, che determina poi l'ipoestrogenismo: la combinazione tra invecchiamento ed ipoestrogenismo determina modificazioni a livello di tantissimi organi e tessuti.

Di fatto nel SNC, ipotalamo compreso, sono presenti tutti i recettori per gli steroidi sessuali. E' evidente che alterazioni nei livelli plasmatici di tali ormoni determinano modificazioni funzionali e procedurali nei numerosi meccanismi biologici in cui questi sono implicati. Il processo di aging, che si innesca già a partire dai trent'anni, in un ventennio porta progressivamente ad una riduzione del 50% circa dei livelli degli androgeni, a causa della riduzione della capacità funzionale della ghiandola surrenale, nonostante siano presenti nell'organismo adeguate quantità di estrogeni. Con l'esordio della menopausa si assiste poi alla comparsa di tutta una serie di meccanismi estrogeno-mediati, che comportano la comparsa della fastidiosa sintomatologia climaterica e delle alterazioni del tono dell'umore, causata appunto dalle alterazioni neuroendocrine a livello centrale indotte dall'ipoestrogenismo, con alterazione dei livelli di β -endorfine, dopamina, noradrenalina, determinando un modificato assetto non solo di tutto il mondo ormonale, ma anche neurotrasmettitoriale. Infatti le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano alterazioni funzionali e disturbi correlati al sistema limbico, come ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer. A questo proposito un recente studio ha dimostrato che nella malattia di Alzheimer sono presenti a livello della corteccia temporale livelli di allopregnanolone ridotti rispetto ai controlli sani [7], mentre uno studio del 2008 [8] già dimostrava che elevati livelli endogeni di DHEAS correlavano favorevolmente con l'integrità delle funzioni esecutive, della capacità di concentrazione e della working memory [8]. Le alterazioni che si verificano invece a livello ipotalamico sono responsabili della sintomatologia vasomotoria, associata all'abbondante sudorazione, all'ipertensione e all'obesità.

Con la menopausa progressivamente si riduce non solo l'attività ovarica, ma anche la funzionalità tiroidea e calano i livelli di GH, ma ancor più importanti sono i cambiamenti a livello della funzione surrenalica.

Come già accennato a livello surrenalico si osserva infatti un progressivo aumento del cortisolo, associato ad una riduzione dei livelli del DHEA e degli altri androgeni surrenalici, processo che ha avuto il suo esordio già molti anni prima, attorno ai trent'anni, per il meccanismo definito "aging", che induce il progressivo calo degli androgeni, specie nella donna, determinando negli anni cambiamenti significativi. I principali effetti dell'ipoandrogenismo nella donna sono la compromissione della sfera sessuale, vale a dire la riduzione della motivazione, della fantasia, del divertimento e dell'eccitamento sessuale, ma anche della qualità di vita a causa delle alterazioni del tono dell'umore, dell'irritabilità e della riduzione delle energie [9].

Meno frequenti ma sempre legati all'ipoandrogenismo sono i sintomi vasomotori, l'insonnia, la depressione, la cefalea con la progressione dell'aging [9]. Risulta inoltre alterata anche la funzionalità della porzione midollare della ghiandola surrenale, con una secrezione inadeguata di adrenalina e noradrenalina, il che determina inevitabilmente uno stato induttivo all'ipertensione.

Ad oggi la soluzione per molti dei disturbi legati al climaterio, in primis quelli vasomotori, è la terapia ormonale sostitutiva, la cui scelta deve essere adeguata e specifica per ogni paziente, sia per la posologia che per la modalità di somministrazione: per os, transdermica, vaginale, ma sempre personalizzata. Tutte le vie di somministrazione consentono di ricreare un milieu steroideo in grado di migliorare e sostenere le funzioni di tutti gli organi e i tessuti estrageno-sensibili: ma può davvero la terapia ormonale sostituiva risolvere tutto? è in grado di modulare positivamente l'attività della maggior parte delle ghiandole endocrine o di prevenire la frailty syndrome?

IL DHEA NELLA DONNA

Numerosi studi hanno documentato come i livelli del DHEA si modifichino nel corso delle varie fasi della vita della specie umana: i momenti in cui si assiste all'aumento dell'attività metabolica della zona reticolare e quindi alla maggior produzione di $\Delta 5$ -androgeni sono la vita fetale e la pubertà, fino ad arrivare al picco di attività produttiva di tale porzione della corticale surrenalica nella vita adulta a circa 20-30 anni, per poi diminuire progressivamente per l'innescarsi del fenomeno dell'aging. Come è possibile osservare nella Fig. 1, nelle donne la caduta del DHEA è più rapida rispetto alla controparte maschile: se si considera che questo evento, che fa parte del complesso fenomeno dell'aging, si associa, a seguito dell'avvento della menopausa, ad una brusca caduta dei livelli degli estrogeni, si può comprendere quanto l'organismo femminile risenta di uno stravolgimento così complesso ed ampio, che determina una modificazione generalizzata di tutto il mondo ormonale.

Infatti la donna soffre della carenza di estrogeni per la menopausa, mentre a causa dell'aging si riducono i livelli di DHEA, degli androgeni e dell'allopregnanolone (il più potente neurosteroido endogeno) ed aumentano quelli del cortisolo, che complessivamente determinano quel corredo sintomatologico, dovuto alle numerose alterazioni funzionali a livello del SNC, tra cui ansietà, depressione, alterazione delle funzioni cognitive, alterazione dell'umore, riduzione della libido.

Analizzando la via biosintetica degli ormoni steroidei surrenalici, si osserva che con l'inizio dell'aging si riducono progressivamente i livelli del DHEA, probabilmente a causa di modificazioni dell'espressione e/o funzioni enzimatiche, di conseguenza aumenta la sintesi di un altro prodotto di questa via, che è appunto il cortisolo: infatti con l'invecchiamento la via sintetica preferita e sempre più privilegiata a livello surrenalico è quella che porta alla sintesi del cortisolo (Fig. 2). Alti livelli di cortisolo, oltre ad essere neurotossici, sono anche responsabili dell'aumento dei processi gluconeogenetici e dei livelli di insulinemia, incrementando tutti i processi anabolici e riducendo il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, condizione che influisce sul metabolismo globale dell'organismo.

Si deve a questo punto fare una considerazione: la terapia ormonale sostitutiva, considerata la panacea di tutti i problemi

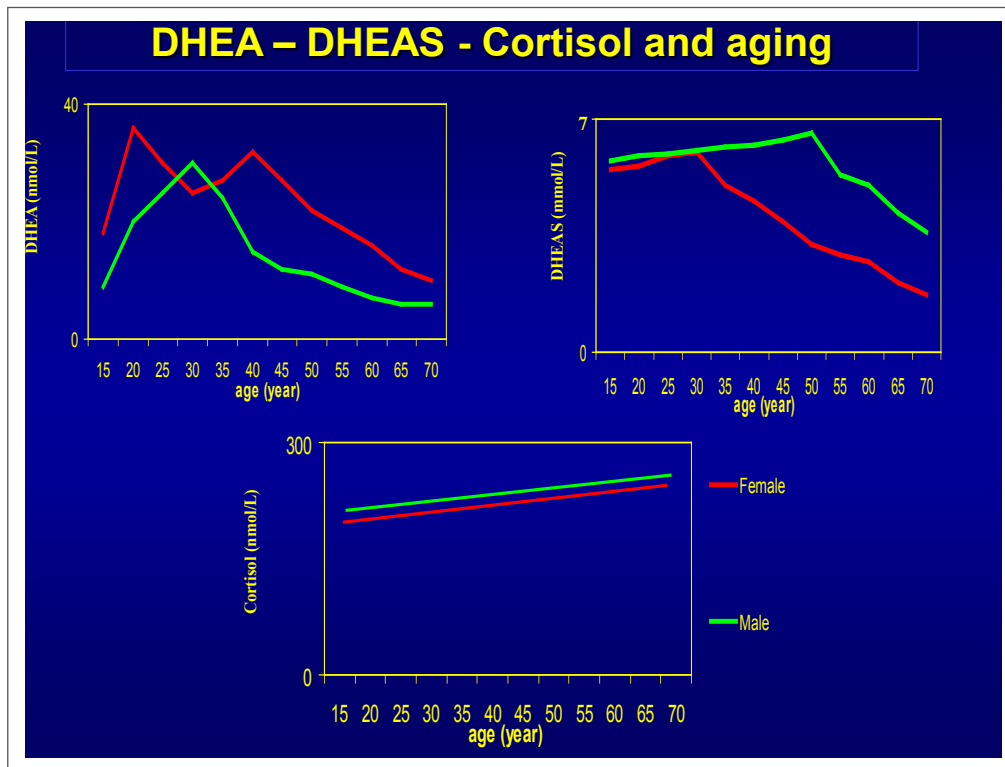


Fig. 1 - Andamento dei livelli plasmatici di DHEA, DHEAS e cortisolo nei diversi momenti della vita. L'invecchiamento in ambedue i sessi porta ad un lento ma progressivo aumento dei livelli del cortisolo plasmatico mentre il DHEA e DHEAS tendono a ridursi.

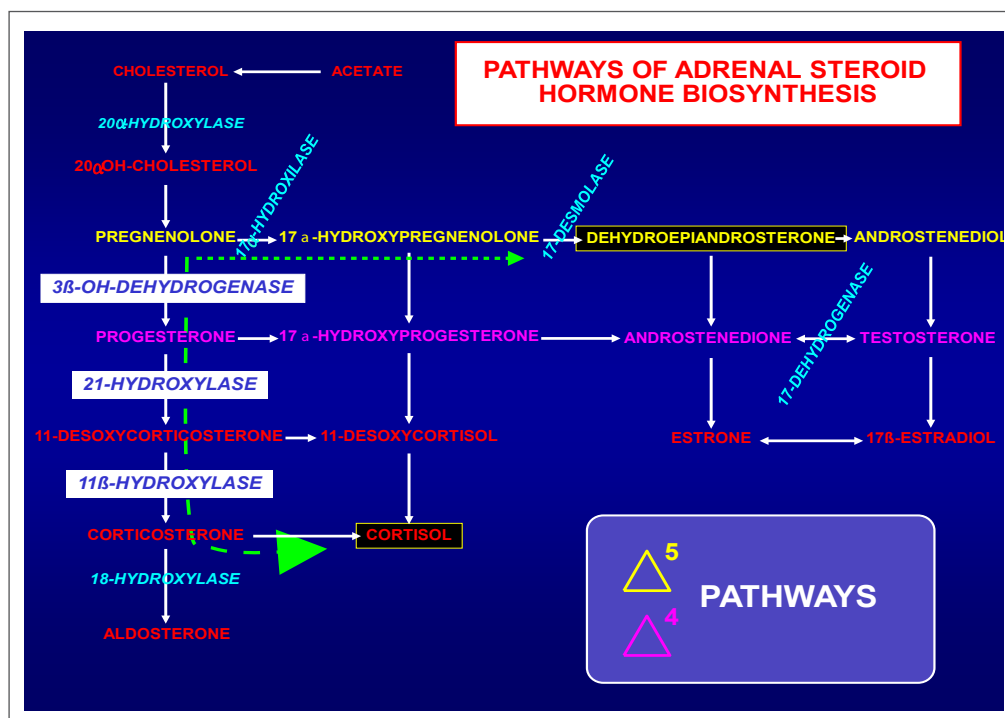


Fig. 2 - La via biosintetica degli ormoni steroidei surrenalici. Dal momento di esordio dell'invecchiamento è progressivamente favorita la via che porta al cortisolo ed è progressivamente ridotta quella che porta verso DHEA.

legati al climaterio, dalla distrofia genito-urinaria all'osteoporosi, dalle alterazioni neuroendocrine centrali all'aumento del rischio cardiovascolare, dalla sintomatologia vasomotoria alle disfunzioni endocrine indotte dall'ipoestrogenismo, ha una qualche modulazione sulla ghiandola surrenale o interferisce in qualche modo sulla sua funzionalità?

Uno studio recente [10] ha dimostrato che qualunque tipo di terapia ormonale sostitutiva, sia essa ciclica, ciclica continua o continua combinata non è in grado di prevenire o interrompere la riduzione dei livelli di DHEA indotti dall'invecchiamento[10]. Si è evidenziato infatti che soltanto quando ci si avvale dell'utilizzo del tibolone questa condizione non si verifica. Questi dati dimostrano che la terapia ormonale sostitutiva, Tibolone escluso, non è in grado di interrompere la riduzione dei livelli plasmatici di DHEA e DHEAS e non consente di prevenire l'insorgenza della sindrome ipoandrogenica tipica della transizione menopausale e della postmenopausa. Bassi livelli di DHEA non consentono una buona metabolizzazione dei neurosteroidi a livello centrale, fra tutti l'allopregnanolone. Questo fatto supporta l'ipotesi che, nonostante la terapia ormonale sostitutiva sia in grado di risolvere quasi tutti i classici sintomi climaterici, non è invece in grado di influire in modo completo sull'ansietà, sulla depressione e sull'alterazione del tono dell'umore, proprio per gli effetti sul DHEA e sui suoi metaboliti neuroattivi.

Ecco perché, considerando le controindicazioni che insorgono per alcune donne all'HRT, oltre ad i suoi effetti collaterali, la somministrazione del DHEA potrebbe essere una valida soluzione per molte donne che entrano in menopausa.

IL DHEA COME POSSIBILE TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

La somministrazione di DHEA condiziona significativamente numerose funzioni endocrine nelle donne in post-menopausa indipendentemente dal BMI, agendo in modo simile alla terapia ormonale sostitutiva. Proprio per questo se ne è suggerito un possibile utilizzo non come supplemento alla dieta o come un prodotto anti-età, ma piuttosto come una vera e propria TOS[11]: infatti l'uso del DHEA nelle donne in post-menopausa si è dimostrato in grado di aumentare i livelli plasmatici del DHEA stesso, del DHEAS, dell'androstenedione, del testosterone, del diidrotestosterone, dell'estradiolo, del progesterone, del β EP, dell'allopregnanolone e di diminuire quelli del cortisolo[12]. Il DHEA ha un suo preciso "destino" metabolico e deve in pratica essere considerato un precursore di tutti gli ormoni steroidei.

Infatti, a livello centrale, il DHEA viene trasformato in testosterone tramite l'azione di due enzimi, il 3β -OHdeidrogenasi e il 17β -idrossisteroide ossidoriduttasi, quindi viene convertito in estradiolo dall'aromatasi, ubiquitaria a livello encefalico[13]. Nel cervello sono dunque presenti gli enzimi in grado di trasformare il DHEA in estrogeni, mentre i prodotti intermedi di questa via biosintetica sono gli androgeni, che hanno effetti molto specifici a livello cerebrale: infatti migliorano e favoriscono la plasticità sinaptica, la differenziazione e la proliferazione cellulare, la biosintesi e la funzionalità del sistema neurotrasmettitoriale, l'espressione genica e l'apoptosi[14]. Il miglioramento di tutti questi complessi meccanismi garantisce che, anche con il sopraggiungere della menopausa, restino in-

tatte le funzioni cognitive, che non vi siano alterazioni del tono dell'umore, che non si verifichi un calo della libido e dell'eccitazione sessuale, oltre che della soddisfazione emozionale[14].

Studi sperimentali della durata di dieci anni eseguiti sugli animali hanno documentato gli effetti positivi della somministrazione del DHEA(S): aumenta la memoria, migliora le funzioni cognitive, favorisce i processi di apprendimento, ha un importante effetto neurotrofico, riduce l'ansietà. Anche gli studi sull'uomo hanno dimostrato gli stessi effetti positivi.

La somministrazione del DHEA in menopausa consente una modificazione dei livelli oltre che dello stesso DHEA, anche di tutti gli elementi che si ottengono a partire dalla metabolizzazione del DHEA, in particolare progesterone, allopregnanolone e tetraidrodesossicortisone[15]. Nello studio di Morgan ML et al sono stati confrontati i livelli di questi ormoni tra donne in menopausa depresse con quelli di controlli sani della stessa età, facendo emergere che i livelli di partenza nelle donne depresse erano tutti più bassi[15].

E' ben noto che, per quanto riguarda l'attitudine all'attività sessuale nella donna, sono fondamentali livelli adeguati di estrogeni, progesterone ed androgeni, che agiscono sia a livello centrale che a livello del tratto genitale; allo stesso modo questa viene modulata anche dalle catecolamine, in particolare dopamina e noradrenalina, poi dalla prolattina, dall'ossitocina e dalle β -endorfine[16]. Vari studi confermano che il trattamento con DHEA sia in grado di aumentare i livelli plasmatici degli androgeni ($\Delta 4$ e $\Delta 5$), migliorando la funzione sessuale, cosa che non si osserva con gli estroprogestinici o col tibolone, confermando l'ipotesi che gli estrogeni non sono i soli mediatori della funzione sessuale nelle donne[17]. In aggiunta il DHEA è un neurosteroido che agisce direttamente come modulatore dei recettori di vari neurotrasmettitori, come il GABA, N-metil-D-aspartato e sui recettori sigma-1[17].

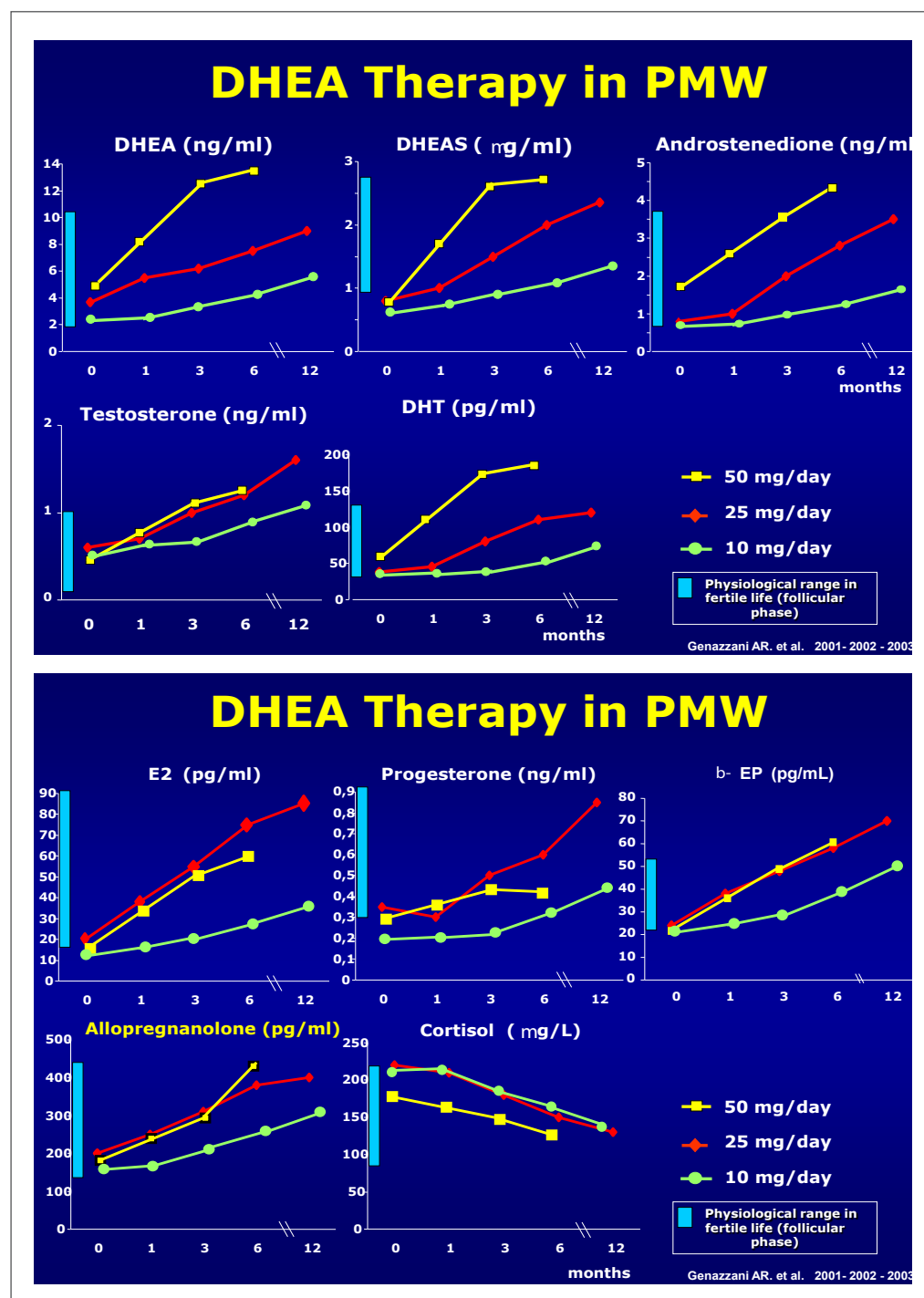
Da anni è noto inoltre che il DHEA è in grado di prevenire l'accumulo del grasso viscerale e l'insulino-resistenza in ratti sottoposti a dieta iperlipidica[18], dato confermato anche nell'uomo: si è osservato una significativa diminuzione del grasso viscerale e del grasso sottocutaneo, una riduzione dell'area sottesa alla curva dell'insulina durante l'OGTT dopo 6 mesi di terapia con DHEA, mantenendo valori immutati di glicemie, indicando dunque un incremento significativo della sensibilità insulinica utilizzando il DHEA con la possibilità di utilizzare questo prodotto nella prevenzione e nel trattamento della sindrome metabolica associata all'obesità addominale nelle pazienti in menopausa[19]. Ma non è tutto: altri studi hanno mostrato gli effetti protettivi del DHEA sull'apparato cardiovascolare[20]. Infatti in vitro aumenta l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) e di varie chinasi che mediano i segnali extra-cellulari a livello delle cellule endoteliali, oltre a favorire la proliferazione delle stesse con un meccanismo indipendente dall'azione estrogenica ed androgenica (sulle cellule endoteliali sono presenti i recettori degli ormoni sessuali), mentre in vivo determina vasodilatazione, riduce il colesterolo plasmatico e migliora la funzionalità delle cellule endoteliali a livello di grandi e piccoli vasi nelle donne in post-menopausa[20].

I benefici della terapia con DHEA sono quindi del tutto assimilabili a quelli dell'HRT, con il vantaggio di avere un maggior effetto centrale sulle alterazioni del tono dell'umore e sull'attitudine depressiva tipica della menopausa e poi dell'età

avanzata, oltre che sulle alterazioni della sfera sessuale, tipici della menopausa. In modo simile alla classica terapia ormonale sostitutiva, la somministrazione di DHEA consente poi il controllo della sintomatologia vasomotoria, la prevenzione della distrofia genito-urinaria ed agisce sempre con lo stesso effetto protettivo sull'osso per la prevenzione dell'osteopenia/osteoporosi. Infatti Weiss et al. [21] ha confermato che la supplementazione di DHEA nelle donne in menopausa aumenta la massa ossea se nella dieta sono presenti calcio e vitamina D e che l'uso del DHEA rappresenta un'opzione molto valida per migliorare e preservare la salute e la qualità dell'osso nella donna in menopausa, potendo escludere effetti collaterali importanti.

La capacità del DHEA di influenzare i livelli ormonali di numerosi steroidi[12] avviene in modo dose-dipendente (Fig. 3). Il dosaggio forse più ottimale è quello di 25 mg/die, perché pare consentire adeguati livelli di androgeni e di estradiolo. Questo stesso livello consente un'ottimale riduzione dei livelli di cortisolo[12]. Dati recenti suggerirebbero anche che 10 mg/die siano sufficienti per ripristinare valori ormonali ottimali nelle donne in post-menopausa: sono infatti sufficienti per aumentare i livelli plasmatici di estradiolo e progesterone, di allopregnanolone e per ridurre la produzione surrenalica di cortisolo, confermando ancora una volta un'azione diretta del DHEA sulla modulazione della funzione della ghiandola surrenale[17].

Fig. 3 - Modificazioni indotte dal trattamento con DHEA sui livelli circolanti di vari steroidi. E' ben evidente una dose dipendenza tra la dose di DHEA usata ed i livelli ormonali circolanti..



CONCLUSIONI

Da quanto esposto il DHEA quindi restituisce alla donna tutti gli effetti benefici dell'estradiolo, ma allo stesso tempo ristabilisce varie condizioni fisiologiche a cui la donna era sempre stata abituata perché aumenta anche i livelli degli androgeni. Traspare evidente la possibilità di utilizzare il DHEA come alternativa e/o integrazione alla terapia ormonale sostitutiva, eventualmente anche in seguito all'assunzione di una terapia sostitutiva tradizionale o di terapia contraccettiva, usando magari dosaggi molto bassi come 10 mg.

Inoltre è facilmente intuibile come da un punto di vista metabolico l'utilizzo del DHEA sia molto meglio tollerato rispetto ai componenti delle terapie estro-progestiniche, i cui metaboliti intermedi sono spesso non utilizzati dall'organismo femminile e causa di alterazione e sovraccarico di varie vie metaboliche, fra tutte l'innescò della diatesi trofoblica.

Da qualche tempo si è proposto anche di somministrare il DHEA per via trans-cutanea con il raggiungimento di livelli ottimali di DHEA plasmatico; la somministrazione per

via vaginale determina invece un minor aumento circolatorio di DHEA, ma tecnicamente gli effetti benefici sono gli stessi, garantendo ottimi livelli di estrone, estradiolo, estrone solfato. Vari studi di Labrie et al [22] hanno mostrato anche che la somministrazione giornaliera per via vaginale di basse dosi di DHEA corregge rapidamente tutti i segni e i sintomi dell'atrofia vaginale e migliora la funzione sessuale, determinando minimi cambiamenti dei livelli di steroidi sessuali a livello ematico[22].

Il DHEA risulta dunque avere effetti benefici su tutti i sintomi normalmente risolvibili con la terapia ormonale sostitutiva, con la differenza che questo prodotto sarebbe probabilmente in grado di garantire un miglior controllo delle alterazioni che si verificano con il climaterio a livello del sistema nervoso centrale, essendo in grado di mantenere adeguati livelli di neurosteroidi. Inoltre, essendo possibili varie modalità di assunzione, tale terapia diventa proponibile anche a quelle pazienti che non possono assumere la terapia ormonale sostitutiva standard o lo stesso DHEA per os.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Genazzani A. D. Lanzoni C. DHEA as a putative replacement therapy in the elderly. In DHEA in human Health and Aging, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2012, pp 9-24.
2. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, Sowers MF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, Weiss G, Vuga M, Randolph J, Lasley B. Circulating Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations during the Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2945-2951, 2009.
3. Soules MR, Bremner WJ. The menopause and climateric : endocrinologic basis and associated symptomatology. *J Am Geriatr Soc.* 30:548,1982.
4. Genazzani A. D., Lanzoni C., Genazzani A. R. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging* 2007; 24(3)173-185.
5. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 278: 419, 1997.
6. Perry HM. The endocrinology of aging. *Clin Chemistry* 45: 1369, 1999.
7. Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM, Steffens DC, Blazer DG, Ervin JF, Strauss JL, Allen TB, Massing MW, Payne VM, Youssef NA, Shampine LJ, Marx CE. Allopregnanolone Levels are Reduced in Temporal Cortex in Patients with Alzheimer's Disease Compared to Cognitively Intact Control Subjects. *Biochim Biophys Acta.* 1801(8):951-9, 2010.
8. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels Are Associated with More Favorable Cognitive Function in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 801-808, 2008.
9. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. *Fertil Steril.* 77 Suppl 4:S72-6, 2002.
10. Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, Ceccarelli C, Genazzani AR. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 17(1):65-77, 2003.
11. Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, Puccetti S, Luisi S, Genazzani AR. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. *Fertil Steril.* 76:241-8, 2001.
12. Genazzani AR, Monteleone P, Stomati M, Bernardi F, Cobellis L, Casarosa E, Luisi M, Luisi S, Petraglia F. Clinical implications of circulating neurosteroids. *Int Rev Neurobiol.* 46:399-419, 2001.
13. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Qin K, Mendelson CR. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 52:185-213, 1997.
14. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, Leranth C. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience.* 138(3):957-65, 2006.
15. Morgan M, Rapkin AJ, Biggio G, Serra M, Pisu MG, Rasgon N. Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 13:91-98, 2010.
16. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatric Clinics of North America.* 26(3):673-82, 2003.
17. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, Merlini S, Giannini A, Luisi M. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climateric symptoms and female sexuality. *Climateric.* 14:661-668, 2011.

18. Hansen PA, Han DH, Nolte LA, Chen M, Holloszy JO. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 273:R1704-R1708, 1997.
19. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*.292:2243-2248, 2004.
20. Williams MR, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, Funder JW, Sudhir K, Komesaroff PA. Dehydroepiandrosterone Increases Endothelial Cell Proliferation in Vitro and Improves Endothelial Function in Vivo by Mechanisms Independent of Androgen and Estrogen Receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4708-4715, 2004.
21. Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone1-3. *Am J Clin Nutr*. 89:1459-67, 2009.
22. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Bérubé R, Bélanger P, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Serum steroid levels during 12-week intra-vaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*: 16(5):897-906, 2009.

Menopausa, disturbi del sonno, squilibrio psico-neuro-endocrino-immunologico (P.N.E.I.), aging e patologie correlate.

Ascanio Polimeni

RESEARCH GROUP FOR AGING INTERVENTION (WWW.REGENERAGROUP.COM)
SPECIALISTA IN BRONCOPNEUMOLOGIA, NEUROENDOCRINOLOGIA, CRONOBIOLOGIA

INTRODUZIONE

Il Sonno è un processo attivo caratterizzato dal ripetersi ciclico di alcuni fenomeni fisiologici, organizzati in diversi stadi, secondo una determinata sequenza temporale; ciascuno di questi è caratterizzato da un particolare pattern di onde rilevabile mediante l'elettroencefalogramma che caratterizzano le fasi del sonno REM e NREM. Nel corso di una notte attraversiamo vari cicli di sonno REM, (rapid eye movements) alternati da fasi di sonno non-REM. Ognuno di questi cicli dura ca. 90 minuti, poi entriamo nel ciclo successivo e così via, per tutta la notte. Questi cicli sono esempi di ritmi ultradiani perché hanno una frequenza più alta dei ritmi circadiani ("circadiano" significa "circa della lunghezza di un giorno").

Un adulto passa più o meno il 75% della notte nella fase non-REM e il 25% nella fase REM. Il sonno non-REM è generalmente suddiviso in 4 stadi. Quando ci addormentiamo, dopo uno stato di sonnolenza, entriamo nel primo stadio del sonno non-REM. Si tratta di un sonno leggero che dura solo pochi minuti in cui è facile essere svegliati da stimoli esterni. Poi entriamo nel secondo stadio del sonno non-REM che dura tra 5 a 15 minuti. Successivamente giungiamo nel terzo stadio non-REM in cui i movimenti sia degli occhi che del corpo sono assenti per poi arrivare alla fase di sonno più profondo, il quarto stadio del sonno non-REM, che, durante il primo ciclo, può durare da 20 a 40 minuti. Poi torniamo indietro fino allo stadio 2 e, dopo, comincia una prima fase di sonno REM. Con il proseguire della notte, la suddivisione dei singoli cicli in REM e non-REM cambia, vale a dire il sonno REM dura sempre di più, ma fra uno stadio REM e l'altro si osserva un periodo di almeno 30 minuti di altri tipi di sonno o, addirittura, di brevi risvegli. Metà del periodo intero di sonno REM occorre nell'ultimo terzo del sonno e la durata più lunga è di 50 minuti mentre il sonno non REM prevale decisamente nel primo terzo (Fig 1). Durante il sonno REM il nostro cervello non sembra riposare affatto ed è la fase del sonno in cui si sogna. L'elettroencefalogramma (EEG) presenta onde irregolari, veloci e di basso voltaggio, molto simili a quelle dello stato di veglia. Il consumo di ossigeno del cervello, che è un parametro per misurare l'utilizzo di energia, è più alto durante il sonno REM che nel cervello sveglio. In questa fase del sonno i muscoli del nostro scheletro sono paralizzati (atonia) in quanto le attività dei motoneuroni sono inibite, quindi i comandi del

cervello non arrivano a destinazione (ad eccezione dei minuscoli muscoli dell'orecchio interno e di quelli che muovono gli occhi che sono molto attivi).

Questa mini review si propone di esporre brevemente gli effetti del DHEA, in particolare di quelli neuroendocrini, e di come il calo dei suoi livelli sia uno dei maggiori meccanismi implicati nel fenomeno dell'aging. Proprio per questo l'uso del DHEA è stato proposto come possibile terapia ormonale sostitutiva alternativa a quella tradizionale od un suo complemento.

Il motivo principale del grande interesse che sempre più si riversa sulla terapia ormonale sostitutiva è la ricerca della formulazione più idonea per la donna e con i minori effetti collaterali. Questo non è tanto dettato da una moda momentanea, quanto piuttosto dal fatto che l'aspettativa di vita è aumentata progressivamente, con il risultato che le donne vivono per più di un terzo della loro vita in menopausa[3].

Sono molti gli studi che hanno analizzato e compreso i cambiamenti della funzionalità surrenalica durante l'invecchiamento e che hanno valutato la possibilità di utilizzare, come terapia ormonale sostitutiva alternativa, il DHEA, un precursore sia degli androgeni che degli estrogeni[4] e di questo quindi discuteremo.

Nel sonno non-REM le caratteristiche dell'EEG sono onde lente ad alto voltaggio e questo rivela che molte cellule nervose della corteccia cerebrale oscillano in sincronia. Durante il sonno non-REM il corpo è capace di muoversi, ma solo raramente il cervello ordina ai muscoli di produrre qualche movimento, per esempio per cambiare posizione. Il cervello riposa e l'utilizzo dell'energia è al minimo dell'intera giornata [1].

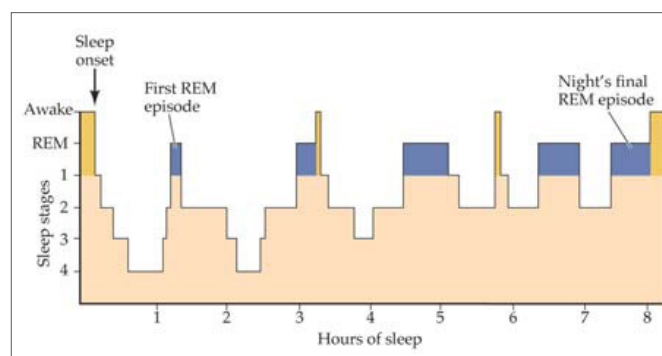


Fig. 1 - Caratteristiche del sonno con le fasi REM e loro durata

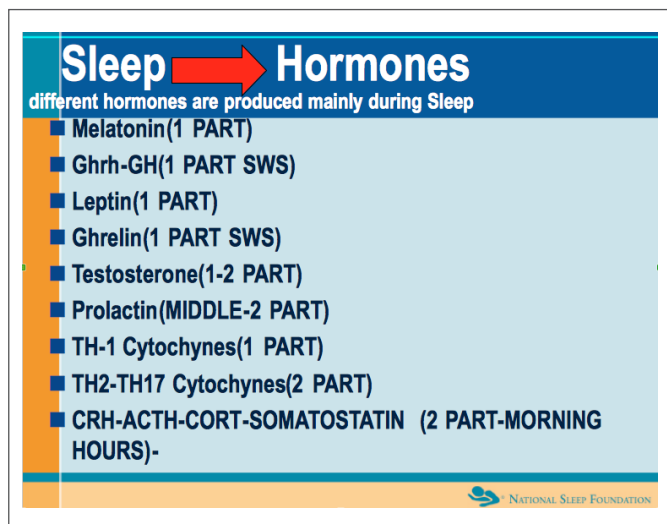


Fig. 2- Variazioni ormonali durante il sonno

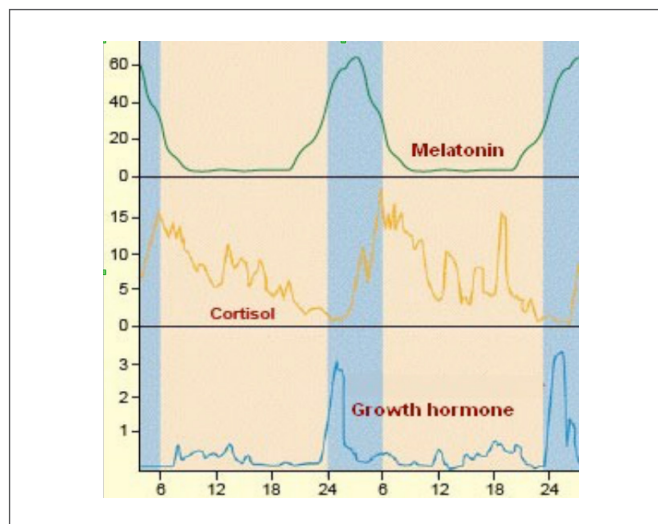


Fig. 3 - Variazioni del rilascio di Melatonina, GH e Cortisolo durante il sonno.

Il sonno svolge uno ruolo vitale per il nostro benessere psicofisico al pari di quello svolto dal cibo che ingeriamo, dall'aria che respiriamo e dall'attività fisica e la sua qualità è strettamente correlata alla qualità e all'aspettativa di vita.

È DISTURBI DEL SONNO ED AGING
ormai dimostrato che i disturbi del sonno come l'insonnia cronica, la sindrome della gambe senza riposo e l'apnea ostruttiva, molto diffusi nella popolazione che invecchia e che sono altresì favoriti dalla ridotta capacità di fronteggiare lo stress da parte della popolazione anziana, possono promuovere un invecchiamento non favorevole ed essere concausa di molteplici patologie correlate all'età nonché aumentare il rischio di mortalità per diverse cause[2]. Tra le patologie legate all'insonnia e ad altri disturbi del sonno, vanno segnalate l'obesità, il diabete, le patologie cardiovascolari e la sindrome metabolica [3-5]. I disturbi del sonno che caratterizzano il processo di invecchiamento sarebbero altresì un importante concausa dei disturbi del del tono dell'umore e della memoria di varia gravità, dell'immunosenesenza e dell'inflammaging [6-8].

Diversi studi hanno messo in evidenza come l'insonnia cronica possa favorire l'aumento del rischio di mortalità per malattie cardiovascolari [9, 10]. D'altra parte nei centenari in buono stato di salute, si osserva un sonno più continuativo e ristoratore associato ad un maggior equilibrio dei ritmi circadiani. Disturbi del sonno, disarmonia dei ritmi circadiani, in particolare di quelli ormonali come espressione di un alterato funzionamento dell'orologio biologico, andrebbero quindi considerati come un importante marker biologico di invecchiamento sfavorevole.

IL SONNO ED IL NETWORK P.N.E.I.

Molteplici sono le funzioni del sonno, tra queste vanno menzionate la conservazione dell'energia, la consolidazione della memoria e il recupero psicofisico. L'orchestra del sonno è inserita perfettamente nel grande network P.N.E.I. (psico-neuro-endocrino-immunologico) e

quindi interagisce vicendevolmente con il sistema nervoso, endocrino ed immunitario. Il sonno influenza i tre grandi sistemi e ne è direttamente condizionato sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Ad esempio, un cambiamento psico-neuro-endocrino importante come quello che caratterizza l'età menopausale, favorirà l'insorgenza di disturbi del sonno e viceversa i disturbi del sonno aggraveranno la disarmonia di tutto il sistema pnei favorendo le problematiche menopausali e quindi l'aging e le patologie correlate.

Il sistema nervoso naturalmente è il grande protagonista dell'orchestra del sonno che si alterna circadianamente con lo stato di veglia. Questa coinvolge diverse strutture nervose e molteplici circuiti neurotrasmettitoriali che presentano maggiore o minore attività a seconda delle varie fasi del sonno. Durante le fasi di veglia prevalgono le attività dei neuroni orexinergici, catecolaminergici, dell'acetilcolina, dell'istamina e della serotonina. Quest'ultima essendo il precursore della melatonina è coinvolta nell'induzione del sonno insieme all'adenosina ed al sistema gabaergico.

L'attività dei neuroni serotoninergici diminuisce progressivamente andando dalla veglia alle fasi del sonno non REM e quindi a quelle del sonno REM durante il quale è minima, per poi risalire alla fine di questo. Il sistema gabaergico è il grande protagonista dell'induzione del sonno e del sonno non REM, la sua attività è inibita durante il sonno REM e naturalmente durante la veglia.

I nuclei acetilcolinergerici sono maggiormente coinvolti durante il sonno REM specie nella sua fase iniziale, mentre nella fase terminale prevale l'attività dei nuclei noradrenergici. Entrambi quest'ultimi sistemi neurotrasmettitoriali sono inibiti durante la fase del sonno non REM.

Naturalmente anche il sistema endocrino ed il sonno interagiscono reciprocamente. Durante le diverse fasi del sonno vengono liberati molteplici ormoni che a loro volta influenzano il sonno nei suoi vari aspetti: il tempo di induzione, l'alternanza REM-non REM, il livello di profondità, la continuità e la durata. Nel sonno vengono rilasciati molti ormoni a circadianità prevalentemente notturna: tra questi vanno ricordati la me-

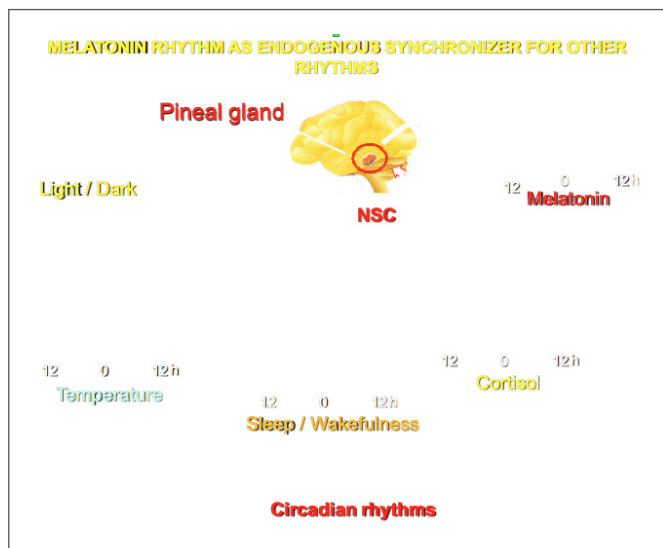


Fig. 4 - Il ruolo rilevante della melatonina nel controllo del sonno e della temperatura corporea

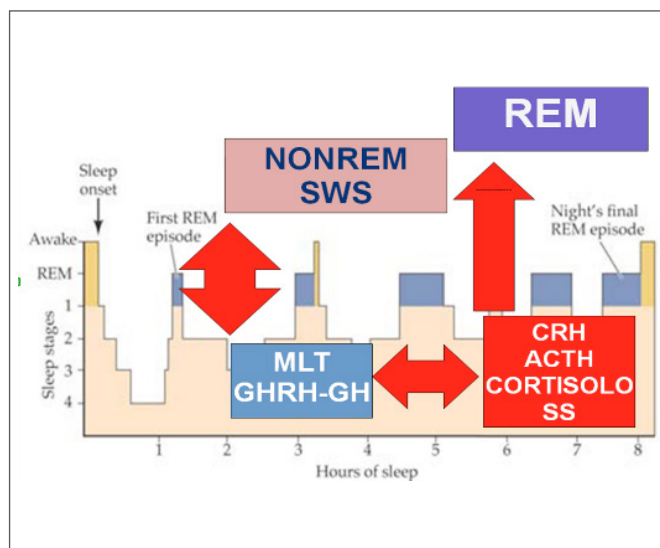


Fig. 5 - Variabilità specifiche degli assi GHRh-GH e CRF-ACTH-Cortisolo nel corso del sonno

latonina, il GH, la leptina (con zenit nella prima parte della notte con prevalenza di fasi nonREM), mentre nella seconda parte della notte (dominata dal sonno REM) vengono rilasciati gli ormoni della veglia come quelli dell'asse CRH-ACTH-CORTISOLO e gli ormoni tiroidei (Fig.2 e 3).

La melatonina, neuroormone prodotto dalla ghiandola pineale durante la notte e con uno zenit tra le 2 e le 4 è il grande regolatore dei ritmi circadiani (Fig 4); è anche il protagonista dell'induzione del sonno (riduce il tempo di addormentamento) mediante effetti diretti sulle aree sonnogeniche ed effetti indiretti mediati dalla riduzione della temperatura corporea, dall'azione positiva sul sistema del gaba, sul parasimpatico e di inibizione del simpatico e del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori (glutammato, dopamina e catecolamine). Il neuroormone non influenza il tempo totale dedicato al sonno, non altera l'armonia globale dell'architettura del sonno pur influenzando positivamente entrambe le fasi del sonno prioritario (REM e nonREM profondo) [11]. Altro grande protagonista della fase del sonno ad onde lente da cui viene stimolato (SWS-fasi 3-4 del sonno non REM) è l'ormone della crescita (GH). L'ormone a sua volta potenzia la fase del SWS ed in parte la fase REM a discapito della fase non REM del sonno così detto superficiale (fasi 1-2 del sonno nonREM) [12,13].

L'asse ormonale GHRh-GH e melatonina da un lato a predominanza nella prima parte della notte si alterna nelle sue funzioni con l'asse CRH-ACTH-CORTISOLO che è maggiormente espresso insieme all'asse TSH-TRH nella seconda parte della notte e durante la prima parte del giorno.

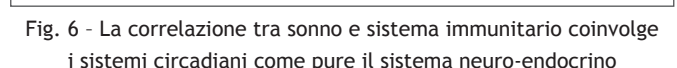
Il cortisolo, l'ormone dello stress e della veglia per eccellenza, favorisce i risvegli notturni, la frammentazione e la superficializzazione del sonno (stimola le fasi del sonno 1-2 nonREM, mentre inibisce le fasi del sonno lento o SWS) e riduce il tempo totale dedicato al sonno. Circa i suoi effetti sul sonno REM, questi sono di stimolo in dosi fisiologiche, ma di inibizione per livelli elevati come quelli che si osservano nel Morbo di Cushing o durante l'aging in cui si ha un progressivo innalzamento dei livelli notturni dell'ormone. I due sistemi GHRH-GH da una parte e CRH-ACTH-CORTISOLO coadiuvato dalla SOMATOSTATINA dall'altra, svolgono

azioni antagoniste e si inibiscono a vicenda (Fig.5).

Anche la prolattina, il DHEA e il testosterone sono particolarmente correlati con le fasi del sonno REM. Per quanto riguarda gli ormoni sessuali estrogeni e progesterone con ritmicità ultradiana, questi vengono rilasciati anche durante il sonno, ne influenzano l'architettura mediante effetti sui neurotrasmettitori e sui centri del sonno, nonché attraverso l'azione su altri ormoni[14]. L'estradiolo eserciterebbe influenze specialmente sulla fase REM (acetilcolina) ed in tono minore sulla fase non REM (serotonina, gh, melatonina) [15]. Il progesterone ed un suo derivato l'allopregnanolone (coinvolto in molte problematiche umorali nel periodo premenstruale e premenopausale) influenzano positivamente la globalità del tempo dedicato al sonno, la velocità nell'induzione del sonno ed in particolare la fase non REM del sonno profondo (effetti mediati dal GABA, dal GH e dalla melatonina e dall'inibizione del TRH) [16-20]. Naturalmente, oltre ai già citati ormoni, ce ne sono altri che influenzano le varie fasi del sonno e lo stato di veglia in modo diverso come la galanina, l'NPY, l'ossitocina, la vasopressina ed in particolare l'orexina. Questo neuropeptide in contrapposizione alla melatonina che è l'interruttore del sonno, attiva lo stato di veglia mediante il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come la dopamina, l'acetilcolina e la noradrenalina. L'orexina influenza positivamente i centri dell'appetito, i neuroni orexinergici sono stimolati dalla grelina ed inattivati dalla leptina. Uno sbilanciamento tra questi tre ormoni ed in particolare un incremento di grelina ed orexina ed un decremento di leptina stanno alla base della sindrome metabolica e dell'obesità correlate ai disturbi del sonno correlati all'età.

Anche il sistema immunitario beneficia degli effetti del sonno che ne regola la circadiana alternanza tra l'immunità cellulo-mediata (TH1), quella umorale (TH2), che si inibiscono a vicenda, e la TH17 (Fig 6) [21-23]. La prima ci difende dalle infezioni intracellulari (virus ed alcuni batteri) e dalle patologie neoplastiche mentre se iperespressa favorisce le malattie autoimmuni d'organo (tiroidite hashimoto, cron, diabete giovanile, sclerosi multipla); questa si sviluppa prevalentemente nella prima parte della notte (in cui è maggiormente prevalente il sonno nonREM nelle fasi 3-4) ed è animata dagli ormoni

Il ramo TH17 animato dall'IL6 ci protegge dalle infezioni batteriche e fungine extracellulari ma se iperespresso promuove molte patologie infiammatorie croniche ed autoimmuni sistemiche (LES); questo svolge la propria attività specialmente nella primissima parte della notte (attivato dall'induzione del sonno e dalle fasi non REM del sonno superficiale) e nella seconda parte del sonno (stimolato dalla fase REM) mentre presenta una minima attività nella fase del sonno SWS ed all'alba (inibito dal picco di cortisolo).



D'altra parte il sonno risente degli effetti fisiologici del sistema immunitario in quanto le citochine pro infiammatorie svolgono effetti ipnoinducenti, mentre quelle antinfiammatorie esercitano effetti opposti. Tra le varie citochine una delle più studiate in relazione alle sue interazioni con le fasi del sonno ed al suo ruolo nell'aging, è l'IL6 (Fig 7).

LIL6 segue un ritmo circadiano di tipo bifasico con due nadir intorno alle 9 ed alle 21 e due zenit intorno alle 4 ed alle 19 (Fig. 8).

Il risveglio e la prima parte della mattinata, per effetto del cortisolo, inibiscono l'IL6; la citochina man mano che sale nella seconda parte della notte, stimola a sua volta il rilascio del cortisolo.

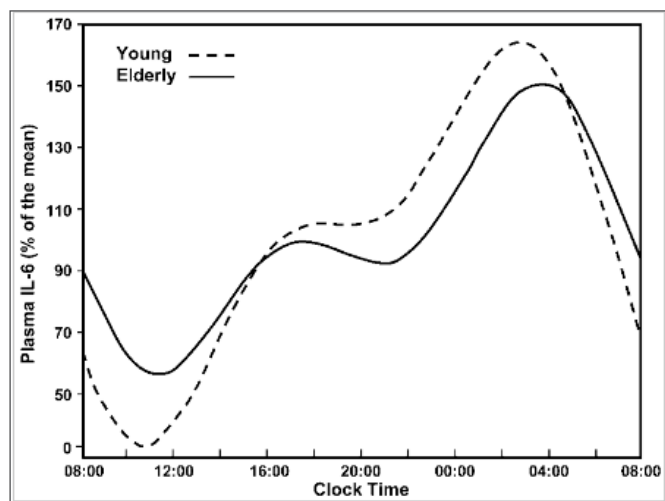


Fig. 8 - Ritmo circadiano della IL-6 in giovani ed anziani.

In ambedue i gruppi il rilascio della IL-6 presenta 2 nadir alle 8 e alle 12 e 2 senith alle 19 e alle 5.

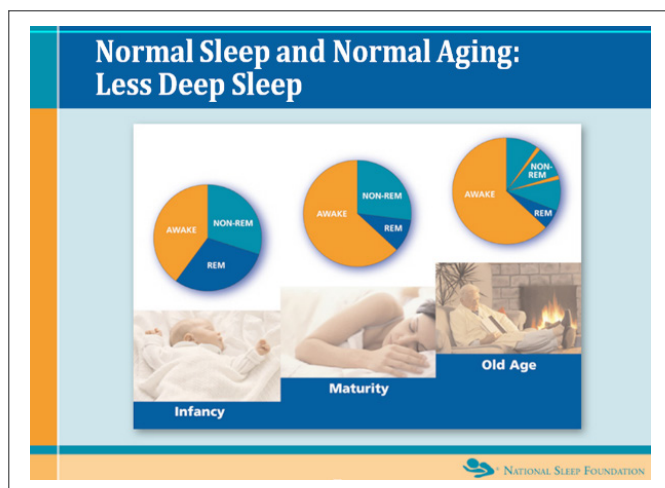


Fig. 9 - Con l'invecchiamento il nostro organismo tende a dormire con minore profondità. Molti studi documentano la riduzione del sonno REM con il progredire dell'età.

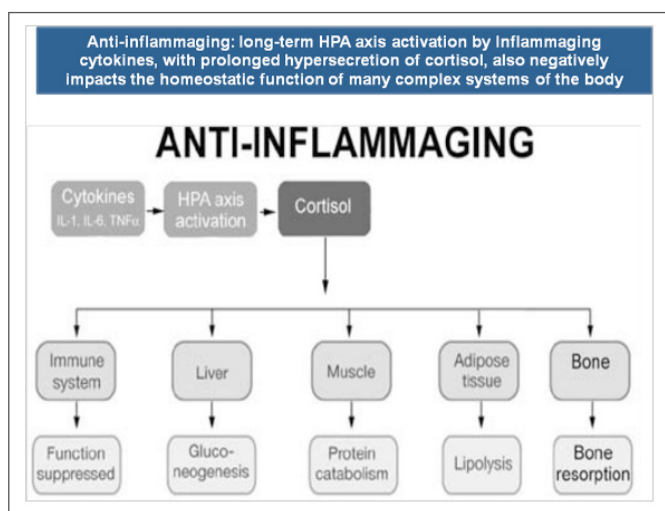


Fig. 10 - Effetti negativi dell'iperattivazione dell'asse surrenalico, sincrono al fenomeno dell'invecchiamento, sui vari sistemi e tessuti

terminale (dominata dalla fase REM) mentre viene inibita nella parte intermedia del sonno (con maggiore espressione del sonno SWS). L'IL6 presenta poi un progressivo calo durante il risveglio e le prime ore della giornata. Questa tipica circadianità della citochina ne favorisce i positivi effetti su sistema immunitario durante la seconda parte della notte. Come vedremo, un accumulo della citochina anche nella fase diurna, favorito dallo stress cronico e dai disturbi del sonno correlati all'età, è alla base di molte patologie che caratterizzano il processo dell'inflammaging. Ciò in quanto, l'IL6 quando viene rilasciata cronicamente, esercita maggiormente pericolosi effetti proinfiammatori che sono l'essenza dell'aging e delle patologie correlate [25].

Naturalmente anche gli stati patologici del sistema immunitario come ad esempio quelli causati da un processo infettivo hanno importanti ripercussioni sull'architettura del sonno.

INSONNIA E DISARMONIA PNEI

I disturbi del sonno che sono favoriti dallo stress cronico, alterano notevolmente la produzione ed i ritmi ormonali ed immunologici nonché l'equilibrio neurotrasmettitoriale favorendo così squilibri neuroendocrinoimmunologici, che sono importanti cofattori di diverse patologie in particolare di quelle correlate al processo di invecchiamento. Con l'età si osservano alterazioni progressive della qualità e della quantità del sonno, caratterizzate da una riduzione della fase NREM e successivamente anche della REM che si estrinsecano con superficializzazione e frammentazione del sonno, micro risvegli notturni, risveglio mattutino precoce, riduzione delle performances psicomotorie e sonnellini diurni (Fig 9) [26].

Queste fisiologiche anomalie dell'architettura del sonno sono favorite dalla progressiva disarmonia P.N.E.I. che si instaura progressivamente con l'età. In particolare il maggiore calo ormonale del GH che si osserva tra i 45 ed i 55 anni, influirà decisamente sulla riduzione del sonno ad onde lente o SWS in favore del sonno nonREM di tipo superficiale che comporterà un innalzamento dei livelli serali dell'IL6 e quindi del cortisolo. Questi fenomeni sono altresì favoriti dall'appiattimento del picco notturno della melatonina; la ridotta secrezione notturna della melatonina comporta altresì la disregolazione di molteplici assi ormonali.

Con il trascorrere degli anni, l'incremento dei livelli serali di cortisolo favorirà un'ulteriore superficializzazione e frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni ed anche una depressione della fase REM. L'accumulo di cortisolo è altresì responsabile di molte problematiche dell'invecchiamento (sarcopenia, osteoporosi, sindrome metabolica, diabete, sovrappeso, neurodegenerazione ed immunodepressione) (Fig. 10). La profonda disarmonia ormonale caratterizzata da un progressivo calo del GH, igf1, melatonina, ormoni sessuali, leptina (nei soggetti normopeso leptinosensibili), adiponectina, ormoni tiroidei, da una parte e da un incremento dei livelli di cortisolo, insulina, grelina, orexina, prolattina, fsh, lh, favorisce l'aging e le patologie correlate. A ciò contribuisce anche la disregolazione immunologica che è caratterizzata dallo switch citochinico dal TH1 verso una maggiore attività di quello TH2-TH17. Il fenomeno dell'immunesenza o meglio del disimmaging è caratterizzato dalla paradossale coesistenza di immunodepressione (favorita dall'accumulo del cortisolo) e quindi aumentata

insorgenza di infezioni e di neoplasie e di infiammaging (accumulo di citochine infiammatorie e altri mediatori dell'infiammazione (IL6,TNF,PCR etc).

La progressiva resistenza che si instaura con l'età agli effetti antinfiammatori del cortisolo non riesce a spegnere del tutto l'incendio dell'infiammaging che contribuirà alla patogenesi di molte patologie correlate all'età: patologie autoimmuni ed infiammatorie croniche, sarcopenia ed obesità sarcopenica, demenza, osteoporosi, malattie cardiovascolari, diabete e cancro.

INSONNIA,MENOPAUSA ED AGING

Le anomalie dell'architettura del sonno correlate all'aging sono più pronunciate nel sesso femminile. Lo studio del sonno nella donna offre numerosi spunti di interesse e varietà: il sonno "femminile", infatti, oltre a differire sotto molti aspetti da quello "maschile", varia considerevolmente per quantità e qualità durante il ciclo di vita della donna stessa, e in particolare acquisisce caratteristiche tipiche nelle diverse fasi della fertilità, come il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa. In generale il sonno, essendo influenzato dalle fluttuazioni ormonali generate dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, risente particolarmente dei fisiologici cambiamenti ormonali femminili, ma anche di variazioni indotte, come la contraccezione ormonale [27].

Anche le patologie del sonno acquisiscono tratti peculiari nella donna: dati recenti evidenziano che l'insonnia è molto più frequente nelle donne rispetto agli uomini, con una prevalenza media da 1,5 a 2 volte superiore[28-31]. Tra i fattori eziologici di questa discrepanza vanno segnalati:

- » maggiore diffusione nella donna dei disturbi dell'umore trattati spesso con benzodiazepine che aggravano e cronicizzano l'insonnia alla loro sospensione.
- » maggiore diffusione di sindromi dolorose come fibromialgia ed artrite reumatoide e di altre patologie in-

fiammatorie croniche.

- » utilizzo più diffuso di farmaci che promuovono l'insonnia (Beta-bloccanti, ormoni tiroidei, pillola anticoncezionale, cortisonici,etc)
- » maggiore sensibilità dei centri che regolano il ritmo sonno-veglia a fattori stressanti ambientali di vario genere.
- » alta sensibilità dei centri regolatori il ritmo sonno-veglia alle oscillazioni ormonali che animano la vita della donna.

A tal proposito, sulla base della correlazione tra l'insonnia e le variazioni ormonali femminili, la Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD) riconosce e classifica i "disturbi del sonno correlati al ciclo mestruale", che includono l'insonnia e l'ipersonnia premenstruali, l'insonnia in gravidanza, l'insonnia in premenopausa e l'insonnia in menopausa [32-40]. In particolare durante il periodo menopausale vengono identificati quattro tipi di disturbi del sonno: l'insonnia secondaria a disturbi dell'umore come ansia e depressione, il disturbo del sonno associato alla sindrome delle gambe senza riposo, quello associato a fibromialgia e l'apnea ostruttiva correlata ad obesità o sindrome metabolica[41-49].

Sono circa tra il 25% ed il 50% le donne che soffrono di disturbi del sonno nel periodo menopausale (la popolazione generale ne è affetta per un 15%); ed in particolare, le donne in menopausa ed in postmenopausa ne soffrono di più rispetto a quelle in premenopausa. Questa differenza sarebbe dovuta alla maggiore diffusione dei disturbi dell'umore, delle patologie croniche dolorose e della più rilevante e globale disarmonia neuroormonale che si osserva in questa fase della vita (Fig. 11). In generale, tra le cause della maggiore diffusione dei disturbi del sonno durante il periodo menopausale e postmenopausale, va considerata la profonda disarmonia del sistema P.N.E.I. che si caratterizza con importanti alterazioni dei livelli dei neuro-

	TOTAL	PRE	PERI	POST
Hot flashes	99%	97%	99%	99%
Night sweats	97%	95%	97%	98%
Irregular menstrual period	97%	93%	98%	97%
Mood swings	92%	88%	95%	91%
Insomnia	88%	79%	87%	92%
Difficulty with sleep, frequent awakenings	87%	80%	85%	91%
Vaginal dryness	86%	78%	85%	90%
Weight gain	79%	70%	80%	81%
Fatigue	77%	64%	77%	81%
Decreased libido/ sexual desire	71%	57%	76%	73%
Heavy menstrual period	70%	54%	74%	72%
Headaches	69%	56%	68%	73%
Short-term memory problems	53%	40%	51%	56%
Joint pain	46%	27%	46%	49%

Fig. 11 - Le pazienti in post menopausa sono più preoccupate per il sonno disturbato, l'insonnia e la secchezza vaginale, mentre le donne in pre menopausa temono di più le variabilità del tono dell'umore.

trasmettitori, di molteplici assi ormonali e come vedremo delle citochine infiammatorie.

Di questa disarmonia, le vampate vasomotorie notturne ed il calo dell'estradiolo, strettamente correlati da sempre all'insonnia menopausale, sono solo la punta dell'iceberg dell'anarchia neuroendocrinoimmunologica che caratterizza questo periodo della vita della donna [50, 51]. Questa disarmonia i cui squilibri ormonali ed immunologici sono stati esposti precedentemente, presenta anche delle differenze di genere rispetto al sesso maschile.

Ad esempio, nelle donne che hanno disturbi del sonno, si osserva un accumulo dell'IL6 e dei markers infiammatori non solo di notte e la mattina come si osserva nel sesso maschile, ma anche nel corso della giornata. Le ragioni della maggiore sensibilità dei meccanismi della cascata infiammatoria della donna nei confronti dei disturbi del sonno sono tutt'ora sconosciuti (maggiore sensibilità dell'nfkb e della cascata infiammatoria da questo attivata nei confronti delle catecolamine rilasciate di notte nelle donne insonni?). Ciò comporta una maggiore esposizione della donna agli effetti nocivi dei mediatori dell'infiammazione. Non a caso, le donne che soffrono maggiormente di insonnia rispetto agli uomini, sono affette da patologie infiammatorie croniche. D'altra parte, le donne insonni e specie nel periodo menopausale presentano una maggiore mortalità per malattie coronariche rispetto agli uomini della stessa età affetti da disturbi del sonno (Fig 12).

Essendo l'infiammaging un fattore patogenetico importante delle malattie coronariche, la maggiore risposta del sistema dell'infiammazione nei confronti dei disturbi del sonno che insorgono nella donna specie in età menopausale, potrebbe essere una delle cause di tale discrepanza di genere.

Tornando alla disarmonia del sistema p.n.e.i. che caratterizza la menopausa, un contributo importante viene dato dallo stress psicofisico tipico di questa fase di transizione della vita e che comporta i tipici disturbi dell'umore che naturalmente sono spesso associati a disturbi del sonno.

Studiando il profilo dei neurotrasmettitori mediante un semplice esame delle prime urine della mattina, è possibile identificare la tipologia dello squilibrio neurochimico che è variabile da paziente a paziente.

Nei soggetti insonni è facile riscontrare un deficit di uno o più

neurotrasmettitori inibitori (gaba, serotonina, etc.) concomitante all'incremento di uno o più neurotrasmettitori eccitatori (glutammato, catecolamine, etc.) che è naturalmente concomitante ai profondi squilibri endocrinoimmunologici precedentemente esposti. L'utilità del test sui neurotrasmettitori, coadiuvato da un dosaggio ormonale completo e dalla valutazione dello squilibrio citochinico, è naturalmente quella di poter personalizzare una terapia appropriata alle problematiche umorali e del sonno con il fine di rimettere in armonia tutto il sistema P.N.E.I (Fig. 13).

INSONNIA E GLOBAL MENOPAUSE MANAGEMENT

Vista la complessità patogenetica dei disturbi del sonno in epoca menopausale, soltanto un intervento integrato atto a ripristinare l'equilibrio del network P.N.E.I., si rivela efficace nella risoluzione del problema. Di seguito viene esposto sinteticamente solo il trattamento dell'insonnia menopausale associata a disturbi dell'umore. L'insonnia associata a fibromialgia, sindrome delle gambe senza riposo e ad apnea ostruttiva, richiedono altresì altri tipi di intervento.

STILE DI VITA ED IGIENE DEL SONNO

Le abitudini della vita di tutti i giorni che favoriscono un buon sonno e un rendimento ottimale durante il giorno sono state denominate igiene del sonno. È noto che il sonno è influenzato dal nostro stile di vita e da vari fattori ambientali. Il nostro comportamento durante le ore diurne e in particolare nelle ore che precedono l'ora di coricarsi, può influenzare la qualità del sonno notturno. I soggetti che soffrono di insonnia dovranno prestare maggiore attenzione all'igiene del sonno. Nella letteratura scientifica è documentato che nella maggior parte delle insonnie, a prescindere dalla loro eziologia, le norme di igiene del sonno non sono rispettate e che tale mancata osservanza costituisce un fattore di cronicizzazione e/o peggioramento del disturbo. È altrettanto documentato che la correzione di comportamenti erranei e l'applicazione in modo sistematico delle norme di igiene del sonno, talvolta "risolve" l'insonnia e spesso contribuisce ad attenuarla. Alcune delle norme di igiene del sonno riguardano la qualità dell'am-

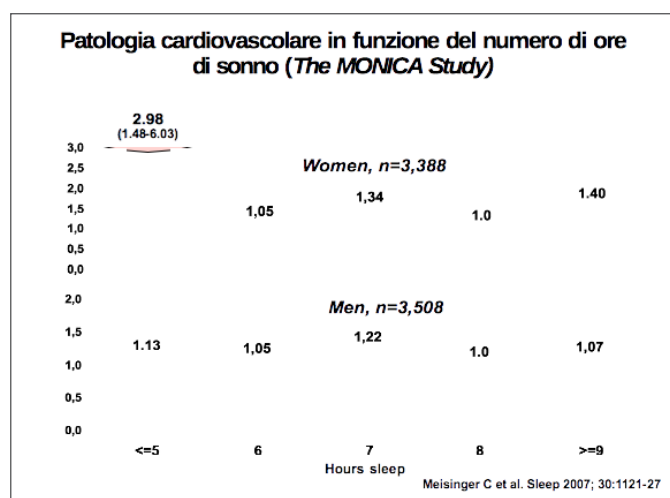


Fig. 12 - Il sonno è un elemento chiave anche nel determinismo dei disturbi cardiovascolari e quindi nell'influenzare il rischio di morte.

3 AM Sample	Optimal Range (nighttime)	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5	Pt. 6
Epinephrine	<5	15.6	3.2	1.5	2.7	3.0	1.1
Norepinephrine	30-55	36.8	77.5	21.0	25.4	27.4	31.2
Dopamine	125-175	159	123	178	158	174	126
Serotonin	175-225	145	96.3	87.5	74.2	100	65.2
GABA	2.0-4.0	4.3	5.2	4.1	6.7	5.9	2.1
PEA	175-350	199	289	895	333	208	177
Histamine	10-25	13.1	22.8	11.4	47.2	19.5	15.2
Cortisol	0.3-1.5	0.9	1.1	1.5	0.5	6.4	1.8
Melatonin	25-60	46	26	34	36	21	6.4

Fig. 13 - Esempio delle variabilità nelle prime ore del mattino di alcuni neuropeptidi e neurotrasmettitori. Più le concentrazioni rilevate si discostano dai valori ritenuti normali, maggiori sono i punti attribuiti.



Fig. 14 - L'uso di precursori della serotonina, come il triptofano, può essere di giovamento per il miglioramento del sonno, dell'addormentamento e del tono dell'umore.

biente di sonno, altre riguardano le nostre abitudini alimentari e il nostro stile di vita (orari; esercizio fisico etc...), altre ancora alcuni nostri comportamenti specifici nei confronti del sonno notturno. Perché sortisca un effetto positivo sull'insonnia, il rispetto di tali norme dovrebbe essere costante e sistematico. -la stanza in cui si dorme non dovrebbe ospitare altro che l'essenziale per dormire; è da sconsigliare la collocazione nella camera da letto di televisore, computer, ed altri apparecchi generatori di campi elettromagnetici che alterano le funzioni della ghiandola pineale.

- » la stanza in cui si dorme deve essere sufficientemente buia, silenziosa e di temperatura adeguata (evitare eccesso di caldo o di freddo).
- » evitare di assumere, in particolare nelle ore serali, bevande a base di caffeina e simili (caffè, the, coca-cola, cioccolata).
- » evitare di assumere nelle ore serali o, peggio, a scopo ipnoinducente, bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici).
- » evitare pasti serali ipercalorici o comunque abbondanti e ad alto contenuto di proteine.
- » evitare il fumo di tabacco nelle ore serali.
- » evitare sonnellini diurni, eccetto un breve sonnellino post-prandiale; evitare in particolare sonnellini dopo cena, nella fascia oraria prima di coricarsi.
- » evitare, nelle ore prima di coricarsi, l'esercizio fisico di medio-alta intensità (per es. palestra). L'esercizio fisico è invece auspicabile nel tardo pomeriggio.
- » il bagno caldo serale non dovrebbe essere fatto nell'im-

mediatezza di coricarsi ma a distanza di 1-2 ore.

- » evitare, nelle ore prima di coricarsi, di impegnarsi in attività che risultano particolarmente coinvolgenti sul piano mentale e/o emotivo (studio; lavoro al computer; video-giochi etc...) e dedicarsi invece ad attività rilassanti ed a tecniche di rilassamento.
- » cercare di coricarsi la sera e alzarsi al mattino in orari regolari e costanti e quanto più possibile consoni alla propria tendenza naturale al sonno.
- » non protrarre eccessivamente il tempo trascorso a letto di notte, anticipando l'ora di coricarsi e/o posticipando l'ora di alzarsi al mattino.

TERAPIA INTEGRATA DELL'INSONNIA MENOPAUSALE RIEQUILIBRIO NEUROCHIMICO

Lo squilibrio dei neurotrasmettitori favorito dallo stress psicofisico e dalla disarmonia endocrinologica che caratterizzano il periodo menopausale, è un elemento basilare nella patogenesi dei disturbi dell'umore e del sonno [52]. In alternativa alle benzodiazepine, ai farmaci antidepressivi ed alle più interessanti molecole agoniste dei recettori della melatonina, farmaci che spesso presentano effetti collaterali e che andrebbero utilizzati in soggetti non responders a terapie più maneggevoli e per brevi periodi, viene suggerito l'utilizzo di formulazioni integrate con fitofarmaci ed integratori da personalizzare in base alla tipologia dello squilibrio neurochimico evidenziato dal test dei neurotrasmettitori [53, 54]. Ad esempio una carenza di gaba, serotonina, melatonina spesso coesistente con un aumento del cortisolo e di catecolamine può essere trattata con una integrazione di sostanze atte a riequilibrare tale squilibrio. Melatonina, precursori ed attivatori della serotonina (5oh-triptofano ed estratto di Ziziphus, vit B3, magnesio) o del gaba (l-teanina, Ziziphus), nonché modulatori dei livelli notturni di cortisolo e catecolamine (estratto di magnolia, Ziziphus), si rivelano di grande utilità nella terapia dell'insonnia menopausale anche per i loro effetti positivi nella modulazione delle vampate vasomotorie notturne (Fig. 14).

RIEQUILIBRIO ORMONALE

Come detto precedentemente, gli ormoni sono profondamente coinvolti nella regolazione del sonno e viceversa. Lo squilibrio ormonale che caratterizza l'epoca menopausale ha profondi effetti sui disturbi vasomotori, dell'umore, del sonno e della sfera cognitiva [55-58]. Una integrazione ormonale valutata in base alle necessità individuali si rivela di grande utilità nella risoluzione di tali disturbi [59-74].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437 1257-1263.
2. Drake C, Kryger M, Phillips B. National Sleep Foundation. 2005 sleep in America poll: summary of findings. www.sleepfoundation.org; March 2005
3. Bass J, Turek F. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Arch Intern Med* 2005;165:15-6.
4. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.
5. Vorona R, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware C. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165:25-30.

6. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-84
7. Phillips B, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Sleep Med* 2001;2:99-114.
8. Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2 mg estradiol valerate, with and without 3 mg dienogest. *Climacteric* 2003;6(Suppl 2):37-45.
9. Shahar E, Whitney CW, Redline S. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Crit Care Med* 2001;163:19-25.
10. Van Leeuwen W. M., Lehto M., Karisola P., Lindholm H., Luukkonen R., Sallinen M., Härmä M., Porkka-Heiskanen T., Alenius H. (2009). Sleep –restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE* 4, e4589. doi: 10.1371/journal.pone.0004589.
11. Zeitzer J. M., Duffy J. F., Lockley S. W., Dijk D. J., Czeisler C. A. (2007). Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep* 30, 1437–1443.
12. Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Rheumatol Rep.*2004;6:260-73
13. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum.*2002;46:1344-50.
14. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540-55.
15. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res* 2000;28:111-8.
16. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:277-82.
17. Empson JAC, Purdie DW. Effects of sex steroids on sleep. *Ann Intern Med* 1999;31:141-5.
18. Gruber CJ. Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas* 2003;46 Suppl 1:S71-5
19. Hollander L, Freeman E, Sammel M, Berlin J, Grisso J, Battistini M. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstet Gynecol* 2001;98:391-7.
20. Janowsky DS, Halbreigh U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc. 1996;929-35.
21. Bryant P. A., Trinder J., Curtis N. (2004). Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 4, 457–467. doi: 10.1038/nri1369.
22. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun.* 2004 Jul;18(4):341-8
23. Majde J. A., Krueger J. M. (2005). Links between the innate immune system and sleep. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116, 1188–1198. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.005.
24. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, Haratani T, Fukui A, Kobayashi F, Fujita O, Araki S, Kawamura Coemergence of insomnia and a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 dominance. *N. Neuroimmunomodulation.* 2002-2003;10(6):337-43.
25. Irwin M. R., Carrillo C., Olmstead R. (2010). Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav. Immun.* 24, 54–57.
26. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life. *Psychophysiology* 2001;38:232-42.
27. Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:923-33.
28. Lukacs JL, Chilimigras JL, Cannon JR, Dormire SL, Reame NE. Midlife women's responses to a hospital sleep challenge: aging and menopause effects on sleep architecture. *J Womens Health* 2004;13:333-40.
29. Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 1998;30:41-50. *Sleep Disorders and Menopause Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 1, No. 3, 2005 298 *J Med* 1999;34:1801-11.
30. Shaver J, Giblin E, Paulsen V. Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 1991;14:18-23.
31. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003;26:652-3.
32. Freeman E, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
33. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003;105:403-13
34. Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. *Neurology* 2004;62(Suppl 2):S9-S16.
35. Rizzi M, Sarzi-Putini P, Atzeni F, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004;31:1193-9.
36. Shaver J, Giblin E, Lentz M, et al. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. *Sleep* 1988;11:556-61.
37. Shaver JLF, Giblin E, Paulsen V. Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 1991;14:18-23.
38. Soares CN, Joffe H, Steiner M. Menopause and Mood. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:576-91.
39. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1165-6.

40. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:405-6.
41. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-5.
42. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Me* 1999;159:777-85.
43. Kapsimalis F, Kryger M. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 2002;25:497-504.
44. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag* 2004;9:25-32.
45. Menefee LA, Cohen MJM, Anderson WR, et al. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature. *Pain Med* 2000;1:156-72.
46. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385-96.
47. Polo-Kantola P, Rauhalu E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized controlled crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:68-
48. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;44:222-
49. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172
50. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138-44.
51. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001;8:10-6.
52. Polo-Kantola P, Saareanta T, Polo O. Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs* 2001;15:445-52.
53. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1159-63.
54. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-1580.
55. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001;36:297-310.
56. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):S16-S20.
57. Polo-Kantola P, Erkkola A, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1002-9.
58. Sandbloom RE, Matsumoto AM, Schoene RB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med*. 1983;308:508-10.
59. Hlatky M, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley M. Quality- of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. *JAMA*. 2002;287:591-7.
60. Holte A. Menopause, mood and hormone replacement therapy: methodological issues. *Mauritas* 1998;29:105-13. PS Eichling and J Sahni *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 1, No. 3, 2005
61. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999;6:196-200.
62. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003;26:163-8.
63. Moe KE, Larsen LH, Vitiello MV, Prinz PN. Estrogen replacement therapy moderates the sleep disruption associated with nocturnal blood sampling. *Sleep* 2001;24:886-94.
64. Prinz P, Bailey S, Moe K, Wilkinson C, Scanlan J. Urinary free cortisol and sleep under baseline and stressed conditions in healthy senior women: effects of estrogen replacement therapy. *J Sleep Res* 2001;10:19-26.
65. Schweizer E, Case WG, Gracia-Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K. Progesterone coadministration in patients discontinuing longterm benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995;117:424-9.
66. Scharf MB, McDonald MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz D. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flash events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 1997;19:304-11.
67. Westrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:54-7.
68. Baker A, Simpson S, Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res* 1997;43:359-69.
69. Brzezinski A. "Melatonin replacement therapy" for postmenopausal women: is it justified? *Menopause* 1998;5:60-4.
70. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377-89.
71. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev* 2000;4:253-62.
72. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003;7:25-9.
73. Parry BL, Newton RP. Chronological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(S5):S103-8.
74. Scharf MB, McDannold MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz DV. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 1997;19:304-11.

La valutazione isteroscopica della cavità uterina e dell'endometrio in perimenopausa

Giampietro Gubbini¹, Daniela Nascetti¹, Elena Marra²

¹CASA DI CURA MADRE FORTUNATA TONIOLO BOLOGNA,

²DIPARTIMENTO DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA POLICLINICO S.ORSOLA-MALPIGHI, UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

PREMESSA

La perimenopausa rappresenta quella fase della vita della donna che comprende la transizione menopausale e termina dopo 12 mesi dall'ultima mestruazione, ed è di durata variabile (>4 anni) (1). Tale fase è caratterizzata da una condizione di subfertilità e instabilità endocrina dell'ovaio, in cui si evidenzia una fluttuazione dei livelli di FSH ed estradiolo, associata ad anovulazione, fino a raggiungere livelli di FSH aumentati e di estradiolo ridotti.

IL QUADRO MESTRUALE E IL SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

Come conseguenza di questo quadro ormonale, da un punto di vista clinico la perimenopausa è caratterizzata da una lunghezza variabile del ciclo (irregolarità mestruale), successivamente da amenorrea ≥ 60 giorni fino al raggiungimento della menopausa (amenorrea ≥ 12 mesi).

Il flusso mestruale abbondante, inteso come sanguinamento uterino eccessivo e prolungato a intervalli irregolari e/o frequenti, interessa fino al 24% delle donne in età compresa tra 40 e 50 anni (2). Le cause possono essere varie, di tipo organico (polipi, miomi sottomucosi, fibromatosi, adenomiosi, iperplasia, neoplasia) e/o disfunzionali (da cicli anovulatori), o sistemiche (emopatie, tireopatia, patologie epatiche). I sanguinamenti uterini disfunzionali, frequenti nelle donne in premenopausa, sono dovuti a cicli per lo più anovulatori, che determinano una situazione di iperestrogenismo relativo. La stimolazione estrogenica persistente, non controbilanciata adeguatamente dall'effetto del progesterone, determina una continua spinta proliferativa in assenza di differenziazione a carico dell'endometrio, rendendolo di aspetto proliferativo prolungato e disordinato, fino a quadri di iperplasia semplice e complessa, con o senza atipie. Tali alterazioni strutturali, in particolare quelle con atipie, rappresentano notoriamente i precursori dell'adenocarcinoma endometrioidale dell'endometrio, di tipo I e ormono-dipendente. Questo tipo di tumore insorge appunto nell'ambito di un endometrio iperplastico da iperestrogenismo, a differenza del tumore di tipo II, non ormono-dipendente, che insorge nel contesto di un endometrio atrofico, tipicamente dell'età postmenopausale, di diverso istotipo (carcinoma a cellule chiare, sieroso-papillifero o endometrioidale G3), a pro-

gnosi nettamente peggiore.

Donne in perimenopausa che presentino sanguinamenti uterini anomali necessitano di un adeguato inquadramento diagnostico, che miri in prima istanza ad escludere una gravidanza e una patologia neoplastica, e secondariamente a individuare la causa del sanguinamento.

L'ISTEROSCOPIA

Tra le indagini strumentali disponibili l'isteroscopia occupa senza dubbio una posizione rilevante, poiché è un esame endoscopico, utilizzato a scopo sia diagnostico che terapeutico, che consente la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina.

Nel panorama strumentale isteroscopico si collocano diversi tipi di isteroscopi con una serie di strumenti operativi, meccanici ed elettrificati (mono- e bi-polari), che consentono di personalizzare il trattamento nella maniera più appropriata per ciascuna paziente.

Gli isteroscopi diagnostici, introdotti negli anni '80 con diametro di 5 mm e con l'utilizzo di CO₂ come mezzo di distensione, hanno permesso la possibilità di eseguire l'esame a livello ambulatoriale, in modo atraumatico e quindi con minimo discomfort per la paziente.

Negli anni '90 l'introduzione sul mercato di ottiche miniaturizzate ed isteroscopi operativi col diametro esterno di 5 mm, ha permesso la diffusione di procedure chirurgiche ambulatoriali senza ricorrere a premedicazione o anestesia. Il concetto di "See&Treat" è diventato da allora patrimonio culturale dei ginecologi endoscopisti, diffondendosi in tutto il mondo. Queste procedure hanno consentito una notevole riduzione dei ricoveri chirurgici nelle pazienti precedentemente indirizzate al trattamento chirurgico resettoscopico. Oltre ad una notevole riduzione del discomfort, tutto ciò ha comportato un notevole risparmio in termini di risorse economiche.

Il Miniresettore da 16 Fr a flusso continuo ha ampliato ulteriormente le possibilità chirurgiche ambulatoriali, permettendo di trattare adeguatamente a livello office la maggior parte delle patologie endocavitarie normalmente gestite con strumenti di 9 mm. La possibilità di eseguirla in vaginoscopia, senza dilatazione del canale cervicale, riduce significativamente le complicanze che la chirurgia resettoscopica può riservare.

L'isteroscopia riveste quindi un ruolo fondamentale nella diagnosi di patologie endouterine dal momento che, rispetto all'esame ecografico transvaginale e alla sonoisterografia, consente la visualizzazione diretta della cavità uterina e lo studio orientato o mirato dell'endometrio tramite biopsia ed esame istologico. Ciò nonostante, in realtà, a differenza dei lavori scientifici degli ecografisti riportati in letteratura, sono pochi quelli pubblicati da endoscopisti che hanno valutato l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia nelle donne con sanguinamenti uterini anomali nell'età fertile avanzata e nella transizione menopausale (3, 4).

In considerazione dell'affidabilità diagnostica dell'indagine isteroscopica, della buona accettabilità da parte delle pazienti e dell'aumentata incidenza di patologie endocavitarie in età climaterica, l'indagine isteroscopica rappresenta un momento fondamentale nella valutazione delle pazienti metrorragiche in questa fascia di età.

Inoltre, un adeguato approfondimento diagnostico diventa obbligatorio in epoca postmenopausale, quando al decremento della patologia disfunzionale benigna fa riscontro un aumento di patologia maligna e potenzialmente maligna; in questi casi l'esecuzione tempestiva dell'isteroscopia può condurre ad una diagnosi precoce e ad un più corretto ed adeguato trattamento terapeutico.

Quadri isteroscopici endometriali in perimenopausa

- I. Endometrio normale
- II. Endometrio disfunzionale
- III. Patologia organica benigna
- IV. Patologia maligna

Descrizione dei quadri isteroscopici

L'endometrio atrofico è caratterizzato da una mucosa endometriale sottile e da una rete vascolare capillare superficiale.

Nell'ambito della patologia organica benigna i polipi endometriali possono essere sessili o peduncolati, singoli o multipli. Appaiono lisci e ben delimitati, rivestiti da endometrio con caratteristiche simili a quelli della restante mucosa, di consistenza molle. I miomi, sia a sviluppo endocavitario che parzialmente sottomucosi, presentano superficie liscia o plurilobulata, di consistenza dura e sono ricoperti da endometrio sottile, madreperlaceo e solcato da grossi vasi. Da alcuni anni viene utilizzata una classificazione isteroscopica per i miomi: miomi G0, totalmente sottomucosi; miomi G1, endocavitari > 50%; miomi G2, endocavitari < 50%.

Le lesioni **iperplastiche tipiche** sono caratterizzate da uno spessore aumentato e disomogeneo dell'endometrio, con affollamento di sbocchi ghiandolari e vascolarizzazione spiccata. La **patologia maligna** endometriale mostra la presenza di vegetazioni endocavitarie a superficie irregolare con zone necrotiche, friabili, facilmente sanguinanti e vascolarizzazione accentuata irregolare. L'architettura endocavitaria è completamente sovvertita: in questi casi l'isteroscopia consente anche di poter effettuare una mappa topografica dell'estensione della lesione sia all'interno della cavità uterina che del canale cervicale, di eseguire un prelievo biotipico adeguato necessaria per una corretta diagnosi istologica.



Fig 1 - Cavit  uterina normoconformata con endometrio ipotrofico.



Fig 2 - Polipo endometriale



Fig. 3 - Mioma sottomucoso

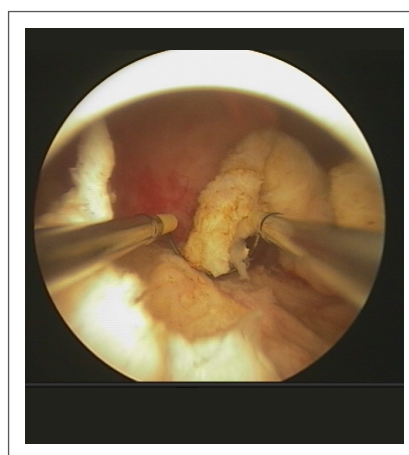


Fig. 4 - Miomectomia resettoscopica

CASISTICA

Come riportato nella casistica personale di Gubbini-Mazzon (5), nella metà dei casi di menorragia in donne di età compresa tra i 40 e i 50 anni l'isteroscopia evidenzia un quadro isteroscopico negativo, mentre le patologie endocavitari più riscontrate sono i miomi sottomucosi o, più generalmente, la fibromatosi e i polipi endometriali nel 22% e nel 17% dei casi, rispettivamente, a seguire le lesioni iperplastiche tipiche (9%) e le lesioni endometriali atipiche nell'1%.

Se da un lato l'individuazione di lesioni organiche, quali polipi e miomi, può risultare piuttosto semplice, dall'altro la diagnosi differenziale tra iperplasia e cancro endometriale non è sempre facile né immediata. Per quanto purtroppo ancora largamente utilizzati, la dilatazione e il curettage (D&C) o la biopsia eseguita alla cieca sono meno accurati della biopsia endometriale orientata, eseguita dopo visione isteroscopica, o, meglio, mirata, eseguita sotto diretta visualizzazione isteroscopica della cavità uterina. Infatti, quadri di iperplasia con atipie possono includere uno o più foci coesistenti di carcinomi endometriale fino a circa un terzo (33%, range 16-50%) dei casi (6-18). L'individuazione di tali focolai può sfuggire in caso di D&C o di biopsia alla cieca senza aver visualizzato la cavità uterina, con una percentuale di falsi negativi del 25%.

Donne in terapia con tamoxifene

La valutazione isteroscopica dell'endometrio è indubbiamente utile anche nelle donne in terapia con tamoxifene che, peraltro, sono di frequente in età perimenopausale.

La visualizzazione della cavità uterina mediante isteroscopia prima dell'inizio della terapia può essere d'aiuto per identificare le donne che possono risultare più esposte al rischio carcinogenetico del tamoxifene.

Sebbene nelle donne con sanguinamenti uterini anomali, in corso di terapia con tamoxifene, la valutazione endometriale con isteroscopia e prelievo biotico con esame istologico siano mandatori per riconoscere precocemente e ridurre l'incidenza di cancro endometriale avanzato, per lo screening di donne asintomatiche alcuni autori promuovono di routine l'esame ecografico e la biopsia endometriale (19-21). Tuttavia, l'ecografia transvaginale presenta un'alta percentuale di falsi positivi

e non è accurata nell'individuare lesioni iperplastiche e polipi endometriali. Pertanto, è ragionevole sottoporre tali donne a isteroscopia, da ripetere, in caso di esame negativo e assenza di sanguinamenti uterini anomali, dopo 24 mesi. In donne asintomatiche con ispessimento endometriale ≥ 8 mm l'isteroscopia può sicuramente essere dirimente nel distinguere i polipi dalle lesioni tumorali (22-23)



Fig. 5 - Adenocarcinoma e polipo peri-ostiale

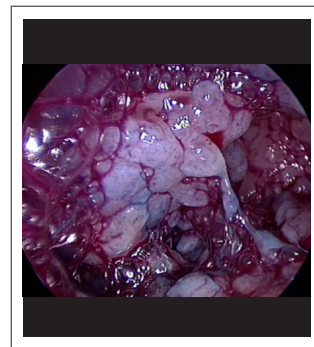


Fig. 6 - Adenocarcinoma endometriale

CONCLUSIONI

L'integrazione dell'ecografia ginecologica transvaginale e dell'isteroscopia consente un corretto inquadramento diagnostico nelle donne in perimenopausa con sospetta patologia endocervicale e/o endometriale.

L'isteroscopia riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi di patologie endouterine dal momento che, rispetto all'esame ecografico transvaginale e alla sonoisterografia, consente la visualizzazione diretta della cavità uterina e lo studio orientato o mirato dell'endometrio tramite biopsia ed esame istologico. Gli attuali isteroscopi diagnostici determinano un minimo di discomfort con possibilità di un loro corretto utilizzo a livello ambulatoriale. Il Miniresettore da 5 mm. a flusso continuo ha ampliato ulteriormente le possibilità chirurgiche ambulatoriali senza ricorrere nella maggior parte dei casi a premeditazione o anestesia permettendo di trattare adeguatamente a livello office la maggior parte delle patologie endocavitari.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):843-51. Epub 2012 Feb 16.
2. Donnez J. Menometrorrhagia during the premenopause: an overview. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Dec;27 Suppl 1:1114-9. Review. Erratum in: *Gynecol Endocrinol*. 2012 Feb;28(2):156.
3. Soguktas S, Cogendez E, Kayatas SE et al. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Mar;161(1):66-70. Epub 2011 Dec 10.
4. Dueholm M, Lundorf E, Olesen F. Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Jun;57(6):388-403.
5. Gubbini G, Mazzon I, Morricone D et al. Diagnostica isteroscopica nelle metrorragie in climaterio. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia. Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia*. Milano, 20-23 Settembre 1998; 177-181
6. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. iv. adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1963 Nov 1;87:662-78. No abstract available

7. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978 Nov;70(5):770-9.
8. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer.* 1982 Jun 15;49(12):2547-59.
9. King A, Seraj IM, Wagner RJ. Stromal invasion in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 May 1;149(1):10-4.
10. Lambert B, Muteganya D, Lepage Y et al. Complex hyperplasia of the endometrium. Predictive value of curettage vs. hysterectomy specimens. *J Reprod Med.* 1994 Aug;39(8):639-42.
11. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M et al. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1995 May;5(3):233-235.
12. Xie X, Lu WG, Ye DF et al. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2002 Jan;84(1):135-9.
13. Agostini A, Cravello L, Shojai R et al. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Jun 10;103(1):58-9.
14. Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H et al. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Jun;30(3):205-9.
15. Merisio C, Berretta R, De Ioris A et al. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 1;122(1):107-11.
16. Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Oct;24(4):313-8.
17. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006 Feb 15;106(4):812-9.
18. Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Jul-Aug;13(4):325-30.
19. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 975-980
20. Timmerman D.; Deprest .I.; Bourne T. et al. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen . *Am J Obstet Gynecol* 1998 179:62-70
21. Garuti G, Cellani F, Grossi F et al. Saline Infusion Sonography and Office Hysteroscopy to Assess Endometrial Morbidity Associated with Tamoxifen Intake. *Gynecologic Oncology* 2002;86, 323-329.
22. Franchi M, Ghezzi F, Donadello M et al. Endometrial Thickness in Tamoxifen-Treated Patients: An Independent Predictor of Endometrial Disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8
23. Vosse Renard F, Coibion M et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen. The case for less intensive monitoring. *Eur J of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology* 2002; 101: 58-63

La fase luteale nella fisiologia e nella abortività: ruolo della secrezione steroidea

Paoletti AM, Perseu M, Batzella E, Cabiddu E, Cornacchia S, D'Alterio M, Fancello P, Indelicato M, Lai MC, Neri M, Marotto MF, Pilloni M, Orrù M, Zedda P, Melis GB
CLINICA GINECOLOGICA OSTETRICA E DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI, CAGLIARI, ITALIA

INTRODUZIONE

È ben noto che le modificazioni in senso secretivo dell'endometrio, la sua preparazione all'eventuale impianto e il mantenimento della gravidanza iniziale richiedono la presenza e l'integrità funzionale del corpo luteo (1). Dopo l'ovulazione la sua formazione dal follicolo dominante avviene grazie ad un rimodellamento morfologico e biochimico delle componenti steroidogeniche della struttura follicolare, detto luteinizzazione (2), e ad un attivo processo di invasione vascolare e di angiogenesi (3). Altra peculiarità di tale importante ghiandola endocrina è la sua limitata durata di vita. In assenza di gravidanza, infatti, il corpo luteo si avvia inesorabilmente ad un processo di regressione funzionale e strutturale (luteolisi) che avviene 9-11 giorni dopo l'ovulazione (4).

FINESTRA DI RECETTIVITÀ ENDOMETRIALE

Uno dei fattori critici per il successo dell'impianto dell'embrione è che l'endometrio sia recettivo per la blastocisti. L'endometrio è un tessuto per la maggior parte del tempo refrattario all'impianto. Esiste una finestra di recettività endometriale, cioè un periodo temporalmente limitato nel quale l'endometrio consente l'impianto della blastocisti: la sua durata nella donna è di 3-4 giorni, tra il 3° e il 7° giorno dall'ovulazione. Il numero di gravidanze che esita in aborto varia in relazione al giorno dell'impianto dalla ovulazione; in particolare aumenta a partire dal 9° giorno di impianto. Se l'impianto avviene oltre 8 giorni dall'ovulazione il numero di gravidanze esitate in perdita precoce aumenta in maniera significativa (5,6).

IMPIANTO DELLA BLASTOCISTI

La sequenza di eventi in base ai quali la blastocisti si impianta all'endometrio (apposizione, adesione e invasione dell'endometrio) e vi si annida è un processo complesso che dipende da una serie di eventi endocrini, paracrini e autocrini che avvengono da un lato nell'endometrio, dall'altro nella blastocisti. Nella fase favorevole all'impianto l'endometrio è caratterizzato da un processo di predecidualizzazione con: allargamento delle cellule dello stroma, aumento di vascolarizzazione ed edema dello stroma. Tale processo avviene anche in assenza di embrione e deriva da un processo di attivazione da parte del picco preovulatorio degli estrogeni che favoriscono le cellule epiteliali

e che, nel corso di tutta la fase proliferativa, hanno promosso la sintesi dei recettori del progesterone; quindi, in un endometrio già stimolato, il progesterone permette la decidualizzazione. Molto complesso è l'intervento dei cosiddetti "fattori di impianto" (7). Tra quelli più noti, accanto alla L-Selectina che svolge un ruolo fondamentale nel processo di adesione del trofoblasto alla parete uterina (8), vi sono le integrine, proteine eterodimeriche presenti sulla superficie delle cellule endometriali e soggette a modificazioni durante il ciclo mestruale. Infatti, mentre nella fase medio-luteale sono presenti nell'epitelio ghiandolare le subunità $\alpha 1$ e $\alpha 4$, la subunità $\beta 3$ è presente sia nell'epitelio ghiandolare sia nell'epitelio di superficie. Queste subunità formano parte delle integrine $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha v\beta 3$, la cui presenza è correlata con la finestra impiantatoria (9). L'integrina $\alpha v\beta 3$ è presente verso il 5°-6° giorno della fase postovulatoria (10) e la localizzazione nella superficie apicale dell'epitelio cellulare indica la sua partecipazione nell'adesione dell'embrione all'endometrio quando inizia il processo di impianto nell'utero (11). Di conseguenza, un'alterazione dell'espressione delle integrine, soprattutto delle integrine $\alpha v\beta 3$ e $\alpha 4\beta 1$, è indicativa di alterata recettività endometriale e di impedimento all'annidamento (12). Alle integrine sono da aggiungere altri fattori di impianto, tra cui (13): il sistema dell'interleuchina, l'osteopontina, il tumor

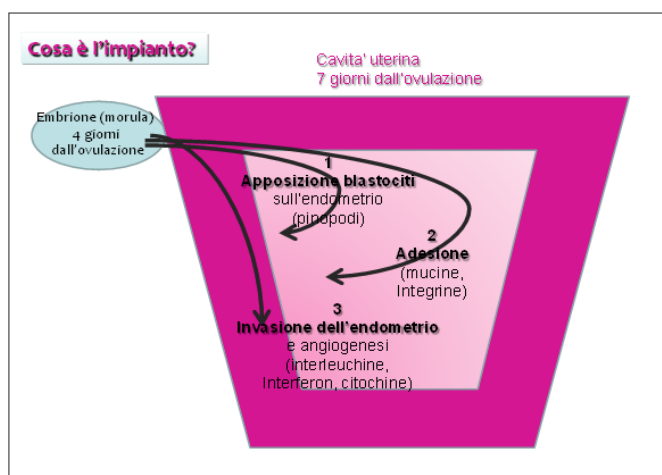


Fig. 1 - Meccanismi alla base dell'impianto della blastocisti polipo peri-ostiale

necrosis factor (TNF), il fattore attivante le piastrine (PAF), le mucine, il fattore di inibizione dei linfociti (LIF) (la cui riduzione indotta da un progestinico può provocare il mancato impianto dell'embrione in utero), il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), il fattore IGF-II e le proteine vettrici correlate (IGFBP), che sono sotto il controllo ormonale e che subiscono variazioni a seguito della somministrazione esogena di estrogeni e progestinici. Dopo la somministrazione della pillola estro progestinica si è infatti evidenziato un aumento del IGFBP e una riduzione del IGF-1, con possibile interferenza con l'annidamento dell'embrione (14), fenomeni legati alla mancata ovulazione ad opera dell'uso dei contraccettivi orali. Tra i fattori di impianto sono infine da segnalare i pinopodi, protrusioni sulla superficie apicale delle cellule epiteliali dell'endometrio, la cui comparsa viene considerata un'importante caratteristica morfologica dell'endometrio nel periodo precedente all'impianto (15).

IL SISTEMA IMMUNITARIO IN GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta un fenomeno fisiologico unico in natura, consistente nella simbiosi tra individui parzialmente diversi o semi-allo-genici; il feto porta un corredo genetico per metà di derivazione paterna (16). Questo tipo di coesistenza richiede una raffinata e complessa regolazione del sistema immunitario, sia materno che fetale, il cui scopo è ad un tempo quello di garantire un'efficiente protezione contro eventuali infezioni e di consentire, tuttavia, il processo di invasione del tessuto embrionale "estraneo" nel contesto di quello materno evitando che i fisiologici meccanismi di reazione immunitaria materni risultino dannosi per l'embrione. Anni di studi e ricerche hanno solo in parte chiarito le modalità attraverso cui si realizza questo riassetto immunologico. A tutt'oggi, la tolleranza nei confronti del feto da parte del sistema immunitario materno resta un enigma e, per certi aspetti, un vero e proprio paradosso immunologico (17, 18). Il sistema immunitario materno permette l'invasione del trofobla-

sto, l'ancoraggio e l'aderenza della placenta all'utero (19,20,21,22). Esistono 2 subsets principali di linfociti T helper CD4+ : Th1 e Th2, caratterizzati da un diverso profilo secretorio di citochine e da diverse funzioni nell'ambito della risposta immunitaria. Le cellule Th1 secernono IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF- α (pattern di tipo 1). Le citochine di tipo Th1 attivano i macrofagi e sono implicate nelle reazioni cellulo-mediate (immunità cellulare), importanti nella resistenza alle infezioni da patogeni intracellulari e nelle reazioni di citotossicità e di ipersensibilità ritardata. Le cellule Th2 secernono IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (pattern di tipo 2) e sono maggiormente coinvolte nella produzione anticorpale (immunità umorale) e nella resistenza alle infezioni da patogeni extra-cellulari. Le cellule Th1 e Th2 svolgono attività mutualmente inibitoria. In particolare la IL-10, prodotta dalle cellule Th2, inibisce lo sviluppo delle cellule Th1 agendo sulle cellule presentanti l'antigene, mentre l'IFN- γ , prodotto dalle cellule Th1, previene l'attivazione delle cellule Th2. Questa polarizzazione della risposta immunitaria rappresenta in realtà una eccessiva semplificazione, dal momento che esistono altri pattern di secrezione citochinica che non rientrano in questa schematizzazione (23, 24). A seconda del prevalere dell'uno o dell'altro pattern secretorio (tipo 1 o tipo 2) e della sequenza temporale con cui si realizza questo tipo di polarizzazione, la risposta immunitaria che ne deriva risulta diversamente modulata. Durante la gravidanza risulta potenziata la risposta umorale (tipo 2) mentre è attenuata quella cellulo-mediata (tipo 1) (25-27). Le cellule uNK rappresentano un subset cellulare specializzato e specifico dell'utero, costituendo circa il 70 % della popolazione leucocitaria nel primo trimestre di gravidanza; hanno funzioni NK-simili, ma fenotipo differente. Esprimono infatti meno recettori di attivazione (CD69, HLA-DR, LFA-1 e CD45RA) rispetto alle cellule NK del sangue periferico e più recettori inibitori tra i quali KIR2D, KIR2DL4 (Ig-like) e CD94/NKG2A (lectin-like) (20, 28-35). Le cellule uNK esprimono selettivamente CD9, galectina-1 e glicodelina,

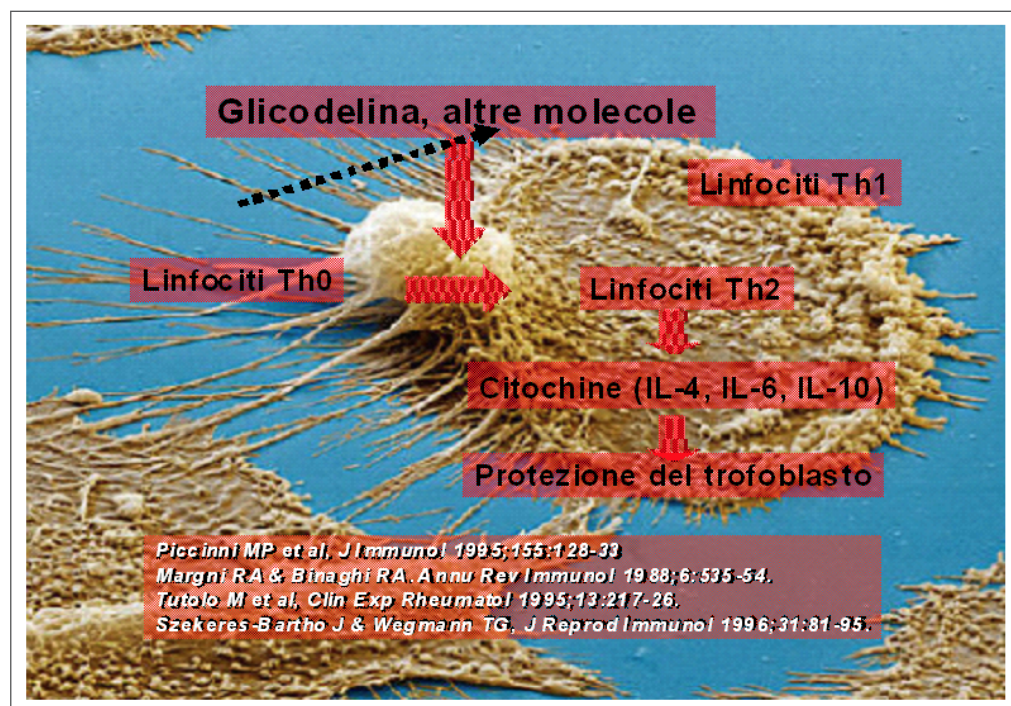


Fig. 2 - Ruolo del sistema immunitario e delle sue citochine nella fase dell'impianto della blastocisti

proteine do-tate di attività immunomodulatoria (36-38). La galectina-1 inibisce la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule T, riduce la produzione di TNF α , IL-2, IFN γ da parte di cellule T attivate e la produzione di IL-12 da parte dei macrofagi; la glicodelina induce una "downregulation" dell'attivazione T cellulare, conducendo in ultima analisi ad attivazione del sistema Th2.

LA FUNZIONE LUTEALE E I SUOI FATTORI DI MODULAZIONE

Dopo l'ovulazione un attivo processo di invasione vascolare e di neoangiogenesi trasforma la struttura avascolare del follicolo in quella riccamente vascolarizzata del corpo luteo (1). Dopo l'ovulazione, infatti, alla perdita dell'integrità strutturale della membrana basale, che nel follicolo separa la teca dalla granulosa, segue l'espansione dei capillari della teca nello strato originariamente avascolare della granulosa (39, 40). Dall'attivo processo di proliferazione delle cellule del microcircolo così migrate deriva una ricca rete di capillari che consente sia un adeguato approvvigionamento di substrati per l'intensa steroidogenesi luteale, sia una veloce ed efficiente immissione in circolo del progesterone prodotto.

Alla luce di quanto esposto appare chiaro che i fattori che regolano l'angiogenesi luteale svolgono un ruolo estremamente importante nella funzionalità del corpo luteo.

Conditio sine qua non per l'inizio della neoangiogenesi luteale è il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM) perivascolare, essenziale per la migrazione delle cellule endoteliali dai vasi già esistenti. Tale processo di digestione enzimatica della ECM, attivo esclusivamente in fase luteale precoce, è strettamente regolato dall'interazione tra proteasi della famiglia dell'attivatore del plasminogeno (PA), metalloproteinasi della matrice (MMPs) e loro inibitori (1, 41). In particolare, nel corpo luteo in formazione lo stroma, l'endotelio e le cellule steroidogeniche di origine tecale producono MMPs, i cui inibitori tissutali (TIMPs) risultano, invece, fortemente espressi nelle cellule parenchimali derivate dalla granulosa (42).

Alla digestione enzimatica dell'ECM segue la migrazione delle cellule endoteliali, la cui proliferazione porta, quindi, alla formazione di nuovi capillari. In tale processo un ruolo fondamentale è svolto dal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (43), glicoproteina in grado di promuovere la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali del microcircolo e di incrementare la permeabilità vascolare (44, 45).

La sua intensa espressione nel corpo luteo in fase luteale precoce e media e, soprattutto, nella gravidanza iniziale (46) ne suggerisce un ruolo chiave sia nella formazione sia nel mantenimento del corpo luteo qualora avvenga il concepimento (47, 48). In assenza di quest'ultimo, infatti, in fase luteale tardiva i livelli di VEGF subiscono una netta riduzione (46). Nel corpo luteo tale fattore di crescita è prodotto dalle cellule steroidogeniche (49, 50), che, come le cellule endoteliali, ne posseggono anche i recettori (46, 50). Ciò suggerisce, quindi, che il VEGF possa esercitare anche un'azione autocrina di modulazione della steroidogenesi luteale, come dimostrato da preliminari risultati in vitro (51).

Il corpo luteo è l'elemento funzionale protagonista della seconda metà del ciclo ovulatorio. Principali composti steroidei derivanti dal corpo luteo sono gli estrogeni e il pro-

gesterone. Nella produzione di estrogeni la via sintetica preferenziale è quella dei $\Delta 4$ -steroidi, dal pregnenolone attraverso il progesterone, 17- α -OHP, androstenedione e testosterone fino all'estrone ed estradiolo. La secrezione di altri ormoni evidenzia ridotti livelli di gonadotropine, ormai analoghi a quelli della fase follicolare preovulatoria, e ridotte capacità di risposta e sintesi da parte delle cellule gonadotropino-secerenti. In accordo con ciò si ha una riduzione, in ampiezza e frequenza, della pulsilità in LH e FSH (52). Vi sono evidenze che il progesterone stesso agisca come fattore locale luteo trofico sulle cellule del corpo luteo assieme ad altri fattori autocrini e paracrini, bilanciando le azioni luteo trofiche con quelle luteo litiche (enzimatiche) (53).

Il progesterone agisce sull'endometrio mediante:

- » un'azione antiproliferativa antagonista a quella degli estrogeni (54);
- » una preparazione dell'endometrio adeguata all'impianto embrionale attraverso a) effetti specifici sulle cellule stromali (decidualizzazione); b) modificazioni strutturali e secretive delle cellule epiteliali luminali e ghiandolari dell'endometrio; c) effetti di modificazione strutturale e di portata sul microcircolo endometriale (55);
- » un'azione tocolitica sul miometrio (riduzione dell'attività contrattile) (56);
- » un'azione inibitrice della embriotossicità materna verso il trofoblasto embrionale (57).

Il livello degli estrogeni è un fattore importante nel determinare la durata della recettività uterina per l'impianto: valori intorno a 1.5 ng mantengono l'endometrio in una fase pre-recettiva; se si raggiungono valori intorno ai 3 ng si entra in una fase di recettività che si mantiene per circa 120 ore; valori intorno ai 10-25 ng determinano una condizione di refrattarietà uterina (58).

DEFICIT DELLA FASE LUTEALE

È una condizione descritta per la prima volta da Jones JE (59) quale difetto della funzione del corpo luteo che causa infertilità e aborto precoce.

Può essere determinata da diverse cause che modulano la funzione del corpo luteo.

Cause del deficit di fase luteale

1) Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio

In questa sono stati dimostrati difetti della secrezione pulsatile del LH nel corso della fase follicolare e della fase luteale. Infatti nelle donne con deficit della fase luteale la frequenza delle pulse di LH è più alta nella fase follicolare precoce rispetto ai controlli, ma non aumenta come nei controlli nella tarda fase follicolare (60).

Nelle donne obese si osserva classicamente una riduzione della fertilità legata all'anovulazione cronica associata spesso ad oligomenorrea o ad amenorrea. Diversi studi (61, 62) mostrano che le donne con un BMI >30 presentano un rischio 2,7 volte più elevato di infertilità rispetto alle donne normopeso.

D'altronde, anche un incremento dell'attività fisica e una restrizione dietetica determinano una riduzione dell'energia

necessaria per indurre una secrezione pulsatile delle gonadotropine; si crea un ipoestrogenismo responsabile di irregolarità mestruali (dal deficit della fase luteale ai cicli anovulatori, sino all'amenorrea ipotalamica), di osteoporosi e di incremento del rischio cardiovascolare (63).

Vi è un'alta frequenza di deficit della fase luteale e anovularietà nelle donne che praticano la corsa; da un punto di vista ormonale è stata messa in evidenza un'alterata pulsilità di LH e un ridotto aumento di FSH nella fase di transizione luteo-follicolare (64).

Nelle donne che praticano attività fisica è registrata un'alta prevalenza di disordini mestruali, sia lievi che severi, rispetto alle donne che conducono una vita sedentaria, che per il 95% hanno cicli ovulatori; nel 5% di questo ultimo gruppo di donne si manifesta un deficit della fase luteale, percentuale che sale al 27% nelle donne che praticano attività fisica. In uno studio condotto sulle scimmie Rhesus, sottoposte a 12 giorni di stress psicologico, sono state registrate delle alterazioni mestruali per un periodo superiore a quello in cui sono state effettuate le pratiche stressanti. Il decremento dei valori di LH registrato nel periodo successivo ai giorni di stress suggerisce che le alterazioni del ciclo mestruale possono essere correlate a modificazioni neuroendocrine dell'asse riproduttivo (65).

2) Iperprolattinemia

Questa esercita un'azione a livello di ovaio, asse ipotalamo-ipofisi e altri sistemi. Per quanto riguarda la sua azione a livello ovarico è stato messo in evidenza che:

- in vitro, nelle cellule della granulosa, vi è un'inibizione della secrezione di progesterone se viene aggiunta prolattina ad alte (100 ng/mL), ma non a basse concentrazioni (10-20 ng/mL) (66);
- in cellule luteali della fase medio-luteale, basse dosi di prolattina aumentano la secrezione di progesterone ma non di estradiolo, Hcg-indotte, mentre alte dosi di prolattina inibiscono la secrezione di progesterone ed estradiolo (67);
- a dosi fisiologiche una singola molecola di prolattina lega due recettori di prolattina e facilita la dimerizzazione mentre un eccesso di molecole di prolattina impedisce la dimerizzazione

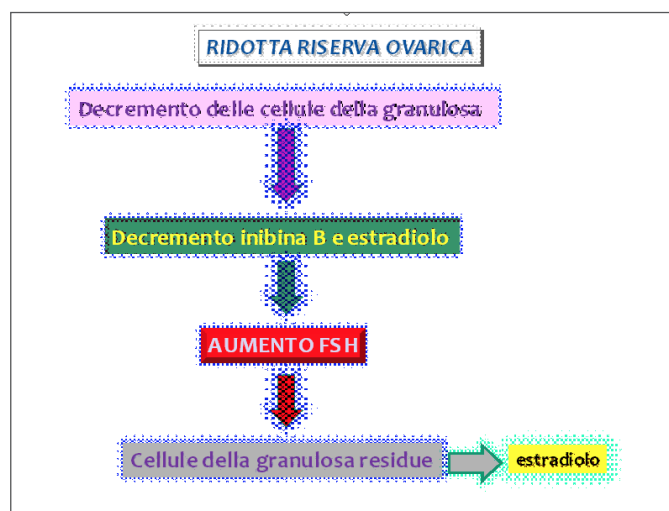


Fig. 3 - Alterazioni della biologia funzionale ovarica che si realizzano nella perimenopausa

e blocca il processo (67);

-l'iperprolattinemia inibisce la secrezione di estradiolo gonadotropine-indotta in follicoli in fase preovulatoria (68-74);

-l'iperprolattinemia determina, inoltre, una riduzione dei recettori per l'LH (75-80).

Pertanto, l'iperprolattinemia è responsabile di un'inadeguata fase luteale con conseguente infertilità.

A differenza degli altri ormoni rilasciati dall'ipofisi anteriore, la secrezione di PRL è sottoposta ad un prevalente controllo tonico inibitorio da parte dell'ipotalamo.

Tale azione inibitoria è esercitata dalla dopamina, rilasciata dai neuroni ipotalamici tuberoinfundibolari nei capillari del sistema portale ipotalamo-ipofisario (81-84).

La prolattina è un fattore essenziale nell'indurre e mantenere la lattazione successiva al parto, ma ha anche un ruolo secondario nella regolazione della funzione gonadica, modulando negativamente la secrezione di GnRH, FSH e LH. Nell'ipotalamo l'inibizione PRL-mediata del rilascio di GnRH provoca la perdita della secrezione pulsatile di LH con conseguente assenza di picco preovulatorio. Nell'ovaio la PRL blocca la follicologenesi e inibisce l'attività aromatasica delle cellule della granulosa, causando ipoestrogenismo e anovulazione (85, 81, 82, 86).

L'iperprolattinemia stimola la secrezione di androgeni surrenalici per alterazione dei meccanismi di feed-back a livello ipotalamo-ipofisario. L'iperprolattinemia stimola la produzione di insulina da parte delle cellule β -pancreatiche: la maggiore increzione di androgeni ovarici e l'associata diminuzione della sex hormone-binding globulin (SHBG), costituiscono il momento centrale della patogenesi della PCOS (87). I farmaci di elezione nel trattamento dell'iperprolattinemia sono gli agonisti dopaminergici che agiscono direttamente a livello ipofisario legando il recettore D2 della dopamina (88-92).

3) Età riproduttiva avanzata

Durante il ciclo mestruale i livelli di inibina A sono elevati durante la fase follicolare tardiva e la fase luteale, mentre la secrezione di inibina B aumenta gradualmente durante la fase medio-follicolare per poi decrescere durante la fase luteale. L'andamento delle inibine deriva da un diverso ruolo fisiologico: mentre l'inibina B, prodotta prevalentemente dalle cellule della granulosa sotto lo stimolo del FSH, sembra essere un marker significativo di crescita follicolare, l'inibina A, secreta prevalentemente dal corpo luteo, sembra svolgere un ruolo di feedback inibitorio sulla sintesi e secrezione ipofisaria di FSH. La perimenopausa è caratterizzata da una graduale diminuzione del numero di follicoli ovarici, indice di ridotta potenzialità riproduttiva. È noto che in questa fase della vita le donne mostrano cicli mestruali irregolari, con un aumento dei livelli sierici di FSH durante la fase follicolare, con livelli di estrogeni e LH normali. Tale aumento è direttamente correlato alla diminuzione della riserva follicolare, con livelli di inibina B ridotti durante la fase follicolare e livelli di FSH elevati ed estradiolo normali. I livelli sierici di inibina B durante la fase follicolare decrescono più rapidamente, mentre quelli di inibina A sono ridotti durante la fase luteale. In donne con menopausa precoce si osservano livelli di inibina A e di inibina B significativamente ridotti (93-103). In uno studio comparativo del 2003 tra donne in età riproduttiva avanzata e donne in età riproduttiva

Come diagnosticare LPD

• Studio dell'endometrio nel corso della fase luteale

- Istologia
- Ecografia
- Sonoisterografia
- Istologia associata a valutazione di marker endometriali

Fig. 4 - Flow chart per la diagnosi della LPD (Luteal Phase Defect)

Altre cause di LPD

- Uso di farmaci
 - Oppioidi (inibizione GnRH)
 - Antinfiammatori non steroidei (alterazioni del processo dell'ovulazione)
 - Clomifene citrato (alterata recettività endometriale)
 - Fenotiazine (aumento PRL)
- Malattie croniche
- Endometriosi
- Idrosalpinge

Fig. 5 - Si deve sempre escludere altre cause di LPD

media è stato messo in evidenza:

- » una significativa riduzione del numero di follicoli nel corso della fase follicolare precoce nel primo gruppo di donne;
- » un incremento del diametro follicolare in fase follicolare tardiva statisticamente significativo nello stesso gruppo di donne;
- » una riduzione significativa del diametro follicolare in fase ovulatoria sempre nelle donne in età riproduttiva avanzata.

Un ciclo multi follicolare in donne in età riproduttiva avanzata è caratterizzato da una secrezione di estradiolo elevata, asincrona con il conseguimento della maturità ovcitaria, un'aumentata secrezione di FSH e LH per ridotta secrezione ovarica di inibine e steroidi e da una ridotta secrezione di progesterone (104).

Tra le altre cause di deficit della fase luteale ricordiamo:

4) Uso di farmaci

come gli oppioidi (per inibizione del GnRH), i farmaci antinfiammatori non steroidei (per alterazione del processo dell'ovulazione), il clomifene citrato (per alterata recettività endometriale) e le fenotiazine (per aumento della prolattina);

5) Malattie croniche

6) Endometriosi

7) Idrosalpinge

Diagnosi del deficit di fase luteale

Nel percorso diagnostico del deficit della fase luteale è importante indagare le diverse cause di deficit della fase luteale ed effettuare uno studio accurato della secrezione del progesterone e dei fattori correlati al suo effetto a livello endometriale. Si può effettuare lo studio dell'endometrio nel corso della fase luteale attraverso:

- » istologia
- » ecografia [il flusso ematico a livello del corpo luteo, misurato mediante il color Doppler, è direttamente correlato con la secrezione di progesterone (105-113); inoltre nella fase medio-luteale l'indice di resistenza delle arterie uterina e ovarica è aumentato (114)]
- » sonoisterografia

Altra metodica è quella della istologia associata a valutazione di marker endometriali, quali le integrine (115).

CONCLUSIONI

Le conoscenze attuali sulla fase luteale rappresentano solo la "punta dell'iceberg" di un universo di modulatori che mediano le interazioni funzionali del corpo luteo. L'ampiamiento delle conoscenze sarà importante per una maggiore comprensione della fase luteale e per migliorare l'outcome riproduttivo sia in gravidanze spontanee che stimulate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Duncan WC. The human corpus luteum: remodelling during luteolysis and maternal recognition of pregnancy. *Rev Reprod* 2000; 5:12-17
2. Smith MF et al. Mechanisms associated with corpus luteum development. *J Anim Sci* 1994;72:1857-1872
3. Fraser HM, Lunn SF. Regulation and manipulation of angiogenesis in the primate corpus luteum. *Reproduction* 2001;121:355-362
4. Speroff L et al, 1994 Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. V ed ed. Baltimore: Williams & Wilkins
5. Hertig AT et al, Thirty-four fertilized human ova, good, bad and indifferent, recovered from 210 women of known fertility; a study of biologic wastage in early human pregnancy. *Pediatrics* 1959 Jan;23(1 Part 2):202-211
6. Allen J Wilcox et al, Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:1796-1799
7. Kimber SJ, Spanswick C, Blastocyst implantation: the adhesion cascade, *Cell & Devel. Biol.* 2000;11:72-92
8. Genbacev OD et al, Trophoblast L-Selectin - Mediated Adhesion at the Maternal - Fetal Interface. *Science* 2003;299:405-407
9. Lessey BA et al. Further Characterization of Endometrial Integrins during the Menstrual Cycle and in Pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62: 497-506

10. Lessey BA et al. Integrin Adhesion Molecules in the Human Endometrium. Correlation with the Normal and Abnormal Menstrual Cycle. *J Clin Invest* 1992;90:188-195
11. Tabibzadeh S. Patterns of Expression of Integrin Molecules in Human Endometrium throughout the Menstrual Cycle. *Human Reprod* 1992;7: 876-882
12. Somkuti SG et al. The Effect of Oral Contraceptive Pills on Markers of Endometrial Receptivity. *Fertil Steril* 1996;65:484-488
13. Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod Update* 1998;4:465-471
14. Westwood M et al. Hormonal regulation of circulating Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-I phosphorylation status. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3520-3527
15. Yen SSC et al. *Endocrinologia della riproduzione. Fisiologia, fisiopatologia e aspetti clinici*, Roma: Verduci, 2004: 258
16. Kamaspmerer U et al. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004;209:569-574
17. Thellin O et al. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:731-737
18. Erlebacher A. Why isn't the fetus rejected ? *Curr Opin Immunol* 2001;13:590-593
19. Nishino E et al. Trophoblast-derived interleukin-6 (IL-6) regulates human chorionic gonadotropin release through IL-6 receptor on human trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;74:184-190
20. De Moraes Pinto ML et al. Placental transfer and maternally acquired neonatal IgG immunity in human immunodeficiency virus infection. *Immunology* 1996;90:87-90
21. Roth I et al. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 1996;184:539-548
22. Saito S et al. Expression of Fas ligand in murine ovary. *Biochem Res Commun* 1997;231:429-434
23. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets. *Immunol Today* 1996;17:138-146
24. Coffman RL, Romagnani S. Redirection of Th1 and Th2 responses. Springer, Berlin, 1999
25. Ragupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Sem Immunol* 2001;13:219-227
26. Lin H et al. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562-4573
27. Wegmann TG et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-356
28. Solderstrom K et al. CD94/NKG2 is the predominant inhibitory receptor involved in the recognition of HLA-G by decidual and peripheral blood NK cells. *J Immunol* 1997;159:1072-1075
29. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62
30. Kodama T et al. Characteristic changes of large granular lymphocytes that strongly express CD56 in endometrium during menstrual cycle and early pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:1036-1043
31. Ponte M et al. Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: deciduas-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5674-5679
32. Hiby SE et al. Human uterine NK cells have a similar repertoire of killer inhibitory and activatory receptors to those found in blood, as demonstrated by RT-PCR and sequencing. *Mol Immunol* 1997;34:419-430
33. Verma S et al. Expression of killer cell inhibitory receptors on human uterine natural killer cells. *Eur J Immunol* 1997;27:979-983
34. Davis DM et al. The transmembrane sequence of human histocompatibility leucocyte antigen (HLA)-C as a determinant in inhibition of a subset of natural killer cells. *J Exp Med* 1999;189:1265-1274
35. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leucocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999;189:1093-1100
36. King A et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol* 2000;30:1623-1631
37. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000;47:87-103
38. Koopman La et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory. *J Exp Med* 2003;198:1201-1212
39. Reynolds LP et al. Angiogenesis in the corpus luteum. *Endocrine* 2000;12:1-9
40. Stouffer RL et al. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res* 2001;32:567-575
41. Ny T et al. Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187:29-38
42. Duncan WC et al. The effect of luteal "rescue" on the expression and localization of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the human corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2470-2478
43. Ferrara N et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 4:336-340
44. Ferrara N, Davis-Smyth T, 1997 The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1998;18:4-25
45. Stacker SA, Achen MG. The vascular endothelial growth factor family: signalling for vascular development. *Growth Factors* 1999;17:1-11
46. Sugino N et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3919-3924

47. Fraser HM et al. Suppression of luteal angiogenesis in the primate after neutralization of vascular endothelial growth factor. *Endocrinology* 2000;141:995-1000
48. Dickson SE et al. Mid-luteal angiogenesis and function in the primate is dependent on vascular endothelial growth factor. *J Endocrinol* 2001;168:409-416
49. Wulff C et al. Angiogenesis in the human corpus luteum: localization and changes in angiopoietins, tie-2, and vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4302-4309
50. Endo T et al. Cyclic changes in expression of mRNA of vascular endothelial growth factor, its receptors Flt-1 and KDR/Flk-1, and Ets-1 in human corpora lutea. *Fertil Steril* 2001;76:762-768
51. Apa R et al. 2005 Effect of Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and -II on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in human luteal cells. 12 ed.
52. Strauss III JF and Williams CJ. chapter 8, Yen and Jaffès *Reproductive Endocrinology*, 5th Edition, 2004
53. Stouffer RL. Progesterone as a mediator of gonadotrophin action in the corpus luteum: beyond steroidogenesis, *Hum Reprod Update* 2003;9:99-117
54. Lobo, RA. The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1997-2004.
55. Navot D et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986;314:806-811.
56. Bullett C et al. Electromechanical activities of human uteri during extra-corporeal perfusion with ovarian steroids. *Hum Reprod* 1993;8:1558-1563
57. Choi BC et al. Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl. 1):46-59
58. Wen-ge Ma et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *PNAS* 2003;100:2963-2968
59. Jones GES. Some newer aspects of the management of infertility. *JAMA* 1949; 141:1123-1129
60. Souler MR et al. Morphological and endocrinological studies on follicular development during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:813-820
61. Lake JK et al. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:432-438.
62. Rich-Edwards JW et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-177
63. De Souza MJ. Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects. *Med Sci Sports Exerc* 2003 ;35:1553-1563
64. De Souza MJ et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: Blunted elevation in follicle stimulating hormone observed during luteal follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4220-4232
65. Xiao E et al. Stress and the menstrual cycle: short- and long-term response to a five-day endotoxin challenge during the luteal phase in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2232-2237
66. McNatty KP et al. Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J Endocrinol* 1975;64:555-571
67. Alila HW et al. Effects of prolactin on steroidogenesis by human cells in culture. *Fertil Steril* 1987;47:947-955
68. Wang C et al. Prolactin inhibition of estrogen production by cultured rat granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1980;20:135-144
69. Dorrington JH and Goer Langton RE. Antigonadal action of prolactin. *Endocrinology* 1982;110:1701-1707
70. Uilenbroek JT et al. A possible direct effect of prolactin on follicular activity. *Biol Reprod* 1982;27:1119-1125
71. Wang C and Chang V, Divergent effects of prolactin on estrogen and progesterone production by granulosa cells of rat Graafian follicles. *Endocrinology* 1982;110:1085-1093
72. Uilenbroek JT and van der Linden R, Effects of prolactin on follicular oestradiol production in the rat. *J Endocrinol* 1984;102:245-250
73. Kalison B et al. Contrasting effects of prolactin on luteal and follicular steroidogenesis. *J Endocrinol* 1985;104:241-250
74. Fortune JE. Bovine theca and granulosa cells interact to promote androgen production. *Biol Reprod* 1986;35:292-299
75. Adashi EY and Resnick CE. 11 β -hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1987;48:131-139
76. Demura R et al. Prolactin Directly Inhibits Basal as well as Gonadotropin-Stimulated Secretion of Progesterone and 17 β -Estradiol in the Human Ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1246-1250
77. Arafah BM et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:91-94
78. Crouch AM et al. Obesity and oligomenorrhea are associated with hyperandrogenism independent of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1398-1401
79. Simon JA et al. Effects of Prolactin and Estrogen Deficiency in Amenorrheic Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:811-814
80. Reinhalle A et al. Effect of Prolactin on the Expression of Luteinizing Hormone Receptors during Cell Differentiation in Cultured Rat Granulosa Cells. *Fertil Steril* 1988;49:432-436
81. Asa SL and Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:836-849
82. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:55-65

83. Bevan JS et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-240
84. Jaber M et al. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* 1996;35:1503-1519
85. Schlechte J et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:412-418
86. Serri O et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169:575-581
87. Meuris et al. Immunocytochemical localization of prolactin-like immunoreactivity in rat pancreatic islets. *Endocrinology* 1983;112:2221-2223
88. Verhelst J and Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32
89. Schlechte J. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041
90. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:55-65
91. Bevan JS et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-240
92. Fioretti P et al. 1983 International Symposium on Therapy of Reproductive Disorders with dopaminergic drugs (edited by Fioretti and Melis), Excerpta Medica
93. Luisi S et al. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Human Repr Update* 2005;11:123-135
94. Schneyer AL et al. Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3319-3330
95. Reis FM et al. High concentrations of inhibin A and inhibin B in ovarian serous cystadenoma: relationship with oestradiol and nitric oxide metabolites. *Mol Hum Reprod* 2000;6:1079-1083
96. Sehested A et al. Serum Inhibin A and Inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, Follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1634-1640
97. Kline J et al. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod* 2005;20:2179-2189
98. Danforth DR et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998;70:119-123
99. Petraglia F et al. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998;70:907-912
100. Seifer DB et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114
101. Hendriks DJ et al. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20:163-169
102. Eldar-Geva T et al. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:607-613
103. Creus M et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2341-2346
104. Santoro N et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5502-5509
105. Kupesic S and Kurjak A. The assessment of normal and anormal luteal function by transvaginal color Doppler sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:83-87
106. Miyazaki T et al. Three- dimensional ultrasonography in the first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:2836-2841
107. Ottander U et al. Intraovarian blood flow measured with color Doppler ultrasonography inversely correlates with vascular density in the human corpus luteum of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2004;81:154-159
108. Tamura H et al. RJ Melatonin and the ovary: Physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril* 2008;90:2334-2339
109. Alcazar JL et al. Corpus luteum blood flow in abnormal early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1996;15:645-649
110. Bourne TH et al. Ultrasound studies of vascular and morphologic changes in the human corpus luteum during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1996;65:753-758
111. Glock JL and Brumsted JR. Prognostic significance of morphologic changes of the corpus luteum by transvaginal ultrasound in early pregnancy monitoring. *Fertil Steril* 1996;64:500-504
112. Kalogirou D et al. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of luteal phase defect (LPD). *Clin Exp Obstet Gynec* 1997;24:95-97
113. Merce LT et al. Ultrasound markers of implantation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:505-510
114. Jain KA. Sonographic spectrum of hemorrhagic ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 2002;21:879-886
115. Lessey BA et al. Use of integrins to date the endometrium. *Fertil Steril* 2000;73:779-787

