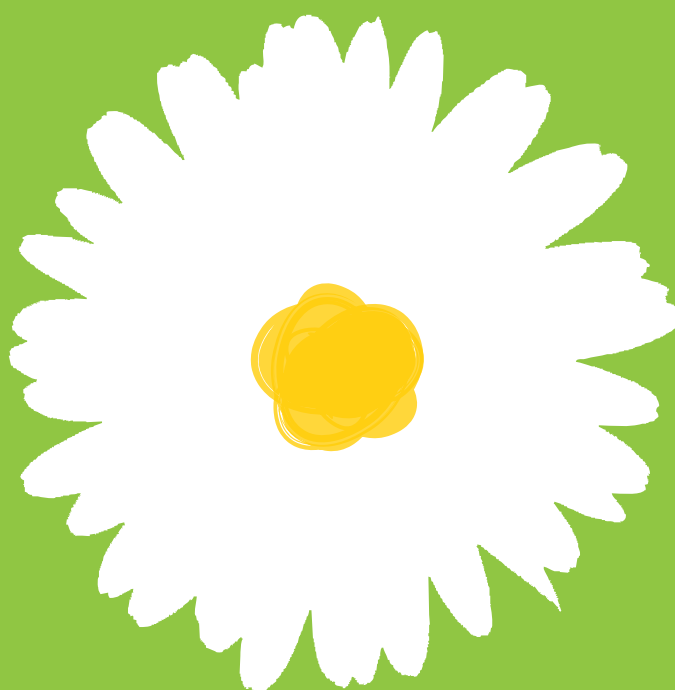




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2013

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Andrea R. Genazzani

Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. Lell

C. Nappi

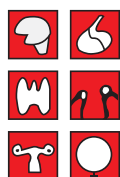
R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



AIGE

Associazione Italiana
di Ginecologia Endocrinologica

Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2013 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

INDICE

1

Quale terapia per le donne in peri/post menopausa sintomatiche dopo tumore al seno

N. Biglia, S. Pecchio, E. Piva, V. Bounous, E. Peano, G. Moggio

7

Trombofilia e infertilità

Marco Palumbo, Marta Fauzia

13

Uso del contraccettivo ormonale nella Dismenorrea e nella Sindrome Premestruale

Lucrezia Pignatti, Eleonora Annessi, Fabio Facchinetti

20

Dienogest per la terapia medica dell' endometriosi

Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D Genazzani

25

Ipertensione e Terapia Ormonale sostitutiva

Marianna Cannoletta, Angelo Cagnacci

42

Parere dell'esperto: caratteristiche ed effetti sul tessuto mammario del contraccettivo contenente nomegestrolo acetato ed estradiolo

Lino Del Pup

47

L'estrogeno naturale nella contraccezione ormonale: rivoluzione o evoluzione?

Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Marisa Orrù, Monica Pilloni, Maria Francesca Marotto, Maria Elena Malune, Manuela Neri, Stefania Cornacchia, Chiara Puletti, Pierina Zedda, Stefano Lello, Gian Benedetto Melis

53

Lo Stress Ossidativo e le sue implicazioni nella salute femminile

Ascanio Polimeni, Cristiana Aperio

64

Diagnosi ed orientamento clinico-pratico della patologia nodulare tiroidea nella donna in gravidanza

Ilaria Ricco, Monica Giannetti, Teresa Rago, Ferruccio Santini, Paolo Vitti

Quale terapia per le donne in peri/post menopausa sintomatiche dopo tumore al seno

N. Biglia, S. Pecchio, E. Piva, V. Bounous, E. Peano, G. Moggio
DIVISIONE UNIVERSITARIA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA - OSPEDALE MAURIZIANO "UMBERTO I"
UNIVERSITÀ DI TORINO

ABSTRACT

{ITA} Grazie ai progressi in campo diagnostico e terapeutico, molte donne trattate per un cancro della mammella guariscono o hanno un lungo periodo libero da malattia dopo l'intervento. Questa consapevolezza ha aumentato l'attenzione verso la qualità di vita e la preservazione della salute dai danni della carenza ormonale, particolarmente per le pazienti colpite dal cancro in giovane età. La terapia ormonale con estrogeni, gold standard per il trattamento dei sintomi menopausali, è attualmente controindicata in pazienti con pregresso tumore della mammella al di fuori di studi clinici. A queste pazienti possono essere proposte tuttavia differenti alternative terapeutiche anche non ormonali.

In questa mini review sono illustrate le diverse possibilità di trattamento dei sintomi vasomotori: occorre tuttavia tener presente che negli studi controllati il placebo è in grado di ottenere un beneficio nel 25-35% delle pazienti con vampate di calore. Inoltre, per alcuni preparati, non vi sono informazioni certe sulla sicurezza oncologica.

Circa il 50% delle pazienti lamenta disturbi legati all'insorgenza di atrofia vaginale; le possibilità di trattamento consistono nell'utilizzo di lubrificanti non a base ormonale, la cui efficacia è comparabile a quella degli estrogeni vaginali solo nelle prime settimane di trattamento, oppure di estrogeni locali a basse dosi, assorbiti in minima quantità ed efficaci nel controllo dei sintomi.

{ENG} Due to the diagnostic and therapeutic advances many women treated for breast cancer have a long survival time after surgery. For this reason the attention towards the quality of life and the health preservation from oestrogen deficiency increased, especially in young women who frequently experienced an early permanent menopause due to adjuvant therapy.

Although oestrogen replacement therapy is the gold standard treatment for menopausal symptoms, it is contraindicated in patients with a previous breast cancer outside of clinical studies. Non hormonal options can be proposed to this women.

The aim of this mini review is to describe the different treatment options for vasomotor symptoms in breast cancer survivors: it should be noted however that, in randomized controlled trials, placebo obtains significant improvement of hot flushes in 25-35% of treated women. Furthermore, the safety of some of these treatment is not yet completely guaranteed.

About 25-50% of menopausal patients complains symptoms related to vaginal atrophy. Therapeutic options include the use of non-hormonal lubricants, which efficacy is comparable to vaginal oestrogen preparation only in the first weeks of treatment, or vaginal estrogens at low dose, which improve symptoms with minimal increase of the levels of seric estrogens.

INTRODUZIONE

Grazie ai progressi in campo diagnostico e terapeutico, molte donne trattate per un cancro della mammella guariscono o comunque hanno un lungo periodo di sopravvivenza dopo l'intervento. Questa consapevolezza ha aumentato l'attenzione verso la qualità di vita e l'opportunità di preservare la salute dai danni dell'invecchiamento e della carenza ormonale, particolarmente per le pazienti colpite dal cancro in giovane età, esposte ai danni di una menopausa precoce. Inoltre la chemioterapia e l'ormonoterapia, ampiamente utilizzate dopo l'intervento chirurgico a scopo adiuvante, se da un lato hanno contribuito a migliorare la prognosi, d'altra parte aumentano la frequenza e la severità dei sintomi menopausali.

[1]

Ogni anno circa il 25% delle diagnosi di tumore della mammella avviene in donne in età riproduttiva ed il 70-80% di queste donne va incontro a menopausa precoce in seguito ai trat-

tamenti adiuvanti per il tumore. L'alta incidenza di menopausa precoce in questo gruppo di donne è dovuta ai trattamenti chemioterapici adiuvanti effettuati che possono diminuire la riserva follicolare ovarica, ed ai trattamenti ormonali antiestrogenici. In queste pazienti i sintomi da carenza di estrogeni sono i più frequenti, interessando circa il 70% delle donne, e più intensi rispetto alle donne in menopausa fisiologica [2, 3].

I sintomi menopausali che più frequentemente conducono ad una richiesta di trattamento sono i sintomi vasomotori, quali le vampate di calore e la sudorazione notturna, i sintomi centrali quali l'insonnia e i cambiamenti d'umore, la difficoltà di concentrazione e memoria, ed infine i sintomi urogenitali quali secchezza vaginale e dispareunia che hanno un importante impatto anche sulla sessualità. [4]

La terapia ormonale sostitutiva, che rappresenta il gold standard per il trattamento dei sintomi menopausali, è controindicata in pazienti con pregresso tumore della mammella. L'u-

nico studio randomizzato e controllato con placebo, lo studio HABITS, ha dimostrato che le pazienti affette da carcinoma della mammella che effettuavano terapia ormonale sostitutiva avevano un rischio maggiore di sviluppare recidive (RR 3.3) rispetto ai controlli non trattati [5] [Tabella 1].

Molte speranze erano state riposte nel tibolone, uno steroide sintetico caratterizzato da attività estrogenica, androgenica e progestinica, che in diversi studi sembrava causare una minore stimolazione dei tessuti mammari. Nella popolazione generale in menopausa risulta efficace nel controllo dei sintomi vasomotori e dell'atrofia vulvovaginale, preserva la densità minerale ossea, mentre la componente androgenica determina un'azione favorevole sull'umore e sulla libido e l'azione progestinica previene dall'iperplasia endometriale. Purtroppo lo studio LIBERATE condotto nelle donne con pregresso tumore mammario in menopausa, pur confermando l'efficacia del farmaco sul controllo dei sintomi, ha dimostrato un aumento significativo del rischio di recidive tumorali nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo: per questo motivo lo studio è stato interrotto prematuramente. [6] [Tabella 2]

Attualmente quindi le terapie ormonali sistemiche sono considerate controindicate al di fuori di studi clinici per le donne sintomatiche dopo tumore della mammella, alle quali possono essere proposte tuttavia alternative terapeutiche non ormonali. [7].

SINTOMI VASOMOTORI

Le strategie proposte per il controllo dei sintomi vasomotori sono molteplici, ma quando se ne valuta la reale efficacia occorre tener presente che negli studi controllati il placebo è in grado di dare una buona risposta nel 25-35% delle pazienti. Inoltre per alcune di queste terapie non vi sono informazioni sulla sicurezza oncologica.

Stile di vita. È noto da tempo che alcune norme di comportamento possono influenzare la percezione e l'insorgenza dei sintomi vasomotori. Ad esempio le vampate di calore possono essere scatenate dall'ingestione di cibi piccanti, bevande calde e alcool; il fumo ed il sovrappeso ne aumentano la percezione e la severità quindi si può agire cercando di eliminare questi fattori di rischio. Uno studio ha mostrato che le vampate di calore sono più intense nelle donne che dopo la diagnosi di tumore hanno incrementato il loro peso corporeo di più del 10%. [8]

Vi sono evidenze che lo svolgimento di regolare attività fisica possa ridurre la frequenza delle vampate di calore, forse a causa del rilascio di beta-endorfine a livello ipotalamico implicate nei meccanismi di generazione dei sintomi vasomotori, oltre ai benefici effetti sul sistema cardiovascolare, sull'apparato locomotore e probabilmente sul rischio di recidiva. Una regolare attività fisica viene quindi raccomandata. [9]

Anche gli stati ansiosi sono correlati direttamente con l'insorgenza di vampate; infatti molti studi hanno dimostrato come le terapie comportamentali, il biofeedback, o lo yoga siano efficaci nel ridurre i sintomi vasomotori in una buona percentuale di donne. [10]

In particolare il trattamento con agopuntura si è dimostrato migliore rispetto al trattamento con placebo; uno studio ha confrontato l'agopuntura con il trattamento con venlafaxina: dopo 3 mesi di trattamento non si sono osservate differenze

	Hazard Ratio recidive mammarie	95% Intervallo di confidenza
Globale	1.8	1.03 – 3.1
Studio HABITS	3.3	1.5 – 7.4
Stockolm trial	0.82	0.35

Tabella 1 - Rischio di recidiva di tumore della mammella nello studio randomizzato HABITS (confronto HRT versus non trattamento).
 (L. Holmberg et al, Lancet 2004)

Recidive	Gruppo in trattamento con tibolone (n= 1556)	Gruppo di controllo (n= 1542)	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Globale	237 (15.2%)	165 (10.7%)	1.397 (1.144-1.704)	0.001
Sede Locale	48 (3.1%)	33 (2.1%)	1.419 (0.911-2.211)	0.122
Sede Controlaterale	25 (1.6%)	17 (1.1%)	1.387 (0.742-2.594)	0.305
Sede A distanza	171 (11%)	121 (7.8%)	1.378 (1.092-1.740)	0.007

Tabella 2 - Studio LIBERATE: incidenza e sede di recidiva di carcinoma mammario nei due gruppi di trattamento (titolone versus placebo).

tra i due bracci, le donne trattate con agopuntura hanno mostrato meno effetti collaterali e hanno manifestato un maggior benessere. [11]

Vitamina E

L'impiego di vitamina E 800 UI al giorno è risultato poco efficace rispetto al placebo, riducendo il numero di vampate di calore di una al giorno, anche se ha il vantaggio di non presentare effetti secondari sfavorevoli. [12]

Clonidina

La clonidina è un agonista adrenergico utilizzato in passato per il trattamento delle vampate. Gli studi hanno mostrato un certo beneficio per lo meno a breve termine ma il farmaco è poco maneggevole per gli effetti collaterali (secchezza delle fauci, costipazione, prurito e sonnolenza) e non viene considerato un preparato di prima scelta [13].

Antidepressivi – Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (fluoxetina, paroxetina, citalopram) e della noradrenalina (venlafaxina, duloxetina).

Sono stati utilizzati, in genere a dosi inferiori rispetto a quelle usate per la cura della depressione, per trattare i sintomi vasomotori in relazione al ruolo della serotonina nella patogenesi delle vampate di calore ed è ormai dimostrata in numerosi lavori la loro efficacia nel ridurre in media del 50-70% l'intensità e la frequenza delle vampate di calore. [14]

In pratica, sono gli unici farmaci efficaci e considerati sicuri per il controllo delle vampate di calore nelle donne con pregresso tumore mammario. [12].

Il farmaco più studiato è la venlafaxina, disponibile a dosaggi variabili da 37,5 a 150 mg/die; l'efficacia è dose-dipendente e la

dose che offre il migliore bilanciamento fra efficacia ed effetti collaterali varia fra 37.5 e 75 mg/die. L'effetto è molto rapido, in genere entro 2 settimane dall'inizio della terapia; le dosi più basse tuttavia possono richiedere un periodo anche più lungo di trattamento per dare buoni risultati. La venlafaxina, come gli altri farmaci di questa categoria, è in genere ben tollerata e gli effetti collaterali più frequenti sono limitati a nausea nei primi giorni di assunzione, stipsi, secchezza delle fauci. [15 - 16]

La paroxetina e la fluoxetina sono anch'esse efficaci nel controllo dei sintomi vasomotori ma, a differenza della venlafaxina, potrebbero interferire con il metabolismo del tamoxifene in quanto capaci di inibire in modo irreversibile il CYP2D6, per questo motivo il loro utilizzo è da evitare in donne in trattamento ormonale [17].

Altri farmaci antidepressivi che hanno mostrato efficacia in studi preliminari su donne con carcinoma mammario sono la duloxetina, l'escitalopram e la mirtazapina, appartenente alla classe dei NASSA (Noradrenergic and specific Serotonergic antidepressant). Uno studio recente con mirtazapina al dosaggio di 30 mg/die ha mostrato una riduzione del 50% circa della frequenza e dell'intensità delle vampate dopo due mesi di trattamento; il principale effetto collaterale di questo farmaco, lamentato dal 20% delle donne, è costituito dalla sonnolenza. [18].

Gapapentin

E' un farmaco utilizzato da anni ad alto dosaggio con varie indicazioni, dall'epilessia, al dolore cronico, agli attacchi di

panico, che agisce presumibilmente sui canali del calcio. E' stato impiegato anche in alcuni lavori per il controllo delle vampate di calore in donne con carcinoma della mammella mostrando una buona efficacia anche sulla qualità del sonno. La dose ottimale per questa indicazione sembra essere 900 mg al giorno; a questo dosaggio si ottiene una diminuzione delle vampate di calore in oltre il 50% delle donne trattate anche se gli effetti collaterali (sonnolenza, affaticamento e vertigini) sono frequenti. [19]

In questo momento è in fase di valutazione l'associazione di gabapentina con SSRI e i risultati sembrano essere incoraggianti.

Fitoestrogeni

Sono derivati simil-estrogenici di origine vegetale il cui utilizzo è molto diffuso nella popolazione generale per il controllo delle vampate di calore. L'ultima revisione sistematica della letteratura ha dimostrato tuttavia che non si hanno differenze statisticamente significative nel controllo dei sintomi vasomotori tra le donne in trattamento con fitoestrogeni ed il gruppo placebo. Inoltre non si ha alcuna informazione riguardo la sicurezza dell'utilizzo di questi preparati in donne con pregresso carcinoma mammario. [20] [Tabella 3]

Attualmente la prescrizione di fitoestrogeni quali isoflavoni di soia o derivati di trifoglio rosso non è quindi raccomandata.

Black cohosh

tutti gli studi a proposito sono stati condotti sull'utilizzo della

Lead author	Trial design	Tx length	N (age)	Daily dosage	Hot flash decreases		
					Soy	Control	Significance
Soy foods							
Albertazzi ⁶⁴	R, DB, PC	12 wk	104 (45-62)	76 mg iso	45%	31%	S
Burke ⁶⁵	R, DB, PC	24 mo	241 (mean 51)	42 mg iso	42%	77%	NS
				58 mg iso	59%	77%	NS
Dalais ⁶⁶	R, DB, CO	12 wk	52 (45-65)	45 g soy grits (53 mg iso)	22% ^a	51% ^b	—
Knight ⁶⁷	R, DB, PC	12 wk	24 (mean 53)	77 mg iso	43%	20%	NS
Murkies ⁶⁸	R, DB	12 wk	58 (mean 54-56)	45 g soy flour	40%	25%	NS
				45 g wheat flour			
St. Germain ⁶⁹	R, DB, PC	24 wk	69 (42-62)	40 g iso-rich soy protein	57%	76%	NS
				40 g iso-poor soy protein	54%	76%	NS
Van Patten ⁷⁰	R, DB, PC	12 wk	123 (mean 54)	500 mL soy beverage (90 mg iso)	30%	40%	NS
Soy isoflavone supplements							
Faure ⁷¹	R, DB, PC	16 wk	75 (mean 54)	soy iso extract (70 mg iso)	61%	21%	S
Han ⁷²	R, DB, PC	16 wk	82 (45-55)	150 g soy protein (100 mg iso)	27%	1%	S
Nikander ⁷³	R, DB, PC, CO	12 wk	62 (mean 54)	114 mg iso	10%	14%	NS
Penotti ⁷⁴	R, DB, PC	24 wk	62 (45-60)	72 mg iso	40%	40%	NS
Quella ⁷⁵	R, DB, PC, CO	4 wk	177 (18 to >50)	600 mg soy tablets (50 mg iso)	35%	38%	NS
Scambia ⁷⁶	R, DB, PC	6 wk	39 (mean 53-54)	400 mg soy extract (50 mg iso)	44%	24%	S
Upmalis ⁷⁷	R, DB, PC	12 wk	177 (55)	soy iso extract (50 mg iso)	28%	19%	NS

Superscript numbers refer to citations in the reference list. Tx, treatment; R, randomized; DB, double-blind; PC, placebo-controlled; OL, open label; CO, crossover; iso, isoflavones; S, statistically significant vs control; NS, not statistically significant vs control.
^aNS v baseline; no between-group comparison.
^bS v baseline; no between-group comparison.

Tabella 3 - Efficacia dell'utilizzo di fitoestrogeni per il trattamento delle vampate di calore.

molecola in commercio remifemina. L'ultima review ha concluso che non vi sono dati attendibili che dimostrino l'efficacia del black cohosh nel ridurre le vampate di calore; la tollerabilità di questo trattamento è buona, gli effetti avversi sono stati pochi sebbene in due casi è stato necessario un trapianto per insufficienza epatica. [21]

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di questo preparato in pazienti colpite da carcinoma della mammella.

Progesterone.

L'efficacia dei progestinici nel ridurre le vampate di calore è stata ben documentata, infatti sia il megestrolo acetato a basse dosi sia il MAP ne riducono l'incidenza di circa l'80% ed anche in modo duraturo, anche in pazienti in trattamento con tamoxifene; tuttavia non ci sono dati convincenti a proposito della sicurezza rispetto alla morbidità e mortalità legata al tumore mammario. [22]

Blocco del ganglio stellato.

E' una metotidica usata da tempo per il controllo del dolore, recentemente proposta anche per il trattamento delle vampate di calore con buoni risultati. Si basa sul presupposto che le vampate siano portate da un restringimento della cosiddetta "fascia termoneurale" all'interno della quale non si innescano meccanismi di adattamento termoregolatorio. Il ganglio stellato può interagire in questo meccanismo interrompendo la connessione tra il sistema nervoso centrale ed il sistema nervoso simpatico. La procedura non è tuttavia scevra da complicanze, le maggiori sono di tipo neurologico e possono essere ridotte eseguendo l'intervento sotto guida fluoroscopia e non a mano libera. La risposta in termini di riduzione delle vampate di calore e di durata nel tempo sembra essere buona anche se per un esito definitivo a proposito sono necessari trials randomizzati controllati. Un ulteriore limite attuale è l'elevato costo della procedura. [23]

Atrofia vulvo-vaginale

Circa il 25-50% delle donne in post-menopausa lamentano disturbi legati all'insorgenza di atrofia vaginale; i sintomi si manifestano in genere alcuni anni dopo la menopausa, ma in alcuni casi possono essere anche precoci. [1,2]

I tessuti urogenitali sono molto sensibili agli estrogeni: i recettori estrogenici sono concentrati soprattutto a livello della vulva, della vagina, della muscolatura del pavimento pelvico, sulla vescica e sull'uretra. La deprivazione estrogenica indotta dalla menopausa porta ad un assottigliamento dell'epitelio vaginale, alla secchezza vaginale e ad una maggiore tendenza all'infiammazione della mucosa; inoltre il deficit estrogenico porta anche con sé una riduzione della flora vaginale lattobacillare con conseguente aumento dell'alcalinità del pH ed un maggior rischio di infezioni delle vie urinarie e vaginiti su base atrofica.

Nelle donne giovani con tumore della mammella i trattamenti adiuvanti necessari determinano spesso l'insorgenza di una menopausa precoce con importante diminuzione della lubrificazione vaginale, dispareunia e riduzione della libido. A questo si può aggiungere un'alterazione dell'immagine corporea femminile legata ai trattamenti chirurgici demolitivi ed una tendenza alla depressione reattiva alla diagnosi oncologica; questi fattori possono concorrere al deterioramento dei rapporti ses-

suali e più in generale del rapporto con il partner lamentato da più della metà delle pazienti. [24 - 25]

Anche nelle donne già in menopausa al momento dell'intervento l'uso degli inibitori dell'aromatasi, causa un sensibile peggioramento dell'atrofia vaginale con tutto ciò che ne può conseguire.

In effetti una quota significativa delle richieste di consulenza ginecologica in donne con tumore della mammella è relativa alle possibilità di trattamento di questo problema che consistono nell'utilizzo o di semplici lubrificanti/reidratanti vaginali oppure di preparati estrogenici per via vaginale. [1]

Lubrificanti non a base ormonale.

Consistono in combinazioni di agenti protettivi e rinforzanti per la mucosa vaginale in soluzione acquosa e sostanze a base non ormonale con effetti maturativi sull'epitelio urogenitale. Gli idratanti, tra cui i trattamenti locali a base di acido ialuronico, sono polimeri bioadesivi idrofili e insolubili che si legano alle mucine ed alle cellule epiteliali della parete vaginale trattenendo acqua. L'effetto benefico sull'atrofia vaginale sembra essere legato alle proprietà di stimolo sulla riduzione del pH vaginale: nei pochi studi controllati tuttavia l'efficacia è comparabile a quella degli estrogeni vaginali solo nelle prime settimane di trattamento. D'altra parte sono gli unici preparati che possono essere utilizzati con sicurezza nelle pazienti colpite da tumore della mammella, in quanto non determinano alcuna stimolazione proliferativa sulle cellule mammarie. [26]

Estrogeni vaginali.

Gli estrogeni locali sono il trattamento di scelta per l'atrofia urogenitale nella popolazione generale, ma il loro utilizzo nelle donne con tumori ormono-dipendenti è discusso. Infatti in percentuale variabile, seppur minima, questi preparati vengono assorbiti e quindi potrebbero teoricamente influenzare la crescita di focolai di cellule tumorali mammarie.

Esistono in commercio diversi preparati contenenti estradiolo oppure estradiolo, in ovuli, creme o compresse vaginali. Dati recenti dimostrano che è possibile ottenere buoni risultati di efficacia anche con dosaggi molto inferiori rispetto a quelli standard comunemente utilizzati, minimizzando l'assorbimento sistemico degli estrogeni potenzialmente pericoloso nelle donne con pregresso tumore. [27 - 28 - 29 - 30]

In uno studio preliminare condotto con estrogeni vaginali a basse dosi (estradiolo E3 in crema 0,25 mg) o estradiolo micronizzato emi-idrato in ovuli (estradiolo E2 12,5 microgr) l'efficacia dei trattamenti estrogenici a basse dosi è stata comparabile e significativamente superiore all'idratante vaginale. [31] Tra le pazienti sottoposte a trattamento con estrogeni locali a basse dosi si è evidenziato un miglioramento soggettivo ed oggettivo dell'atrofia vaginale con miglioramento dei sintomi non solo a breve termine ma anche a 3 mesi di terapia, a differenza di ciò che osserviamo tra le donne trattate solo con idratante vaginale. [Figura 1]

Pur in assenza di studi che dimostrino la sicurezza di questi trattamenti si ritiene che possano essere utilizzati con relativa tranquillità nelle donne che ricevono contemporaneamente il tamoxifene, che ne bilancerebbe il potenziale effetto proliferativo, mentre dubbi esistono sull'impiego nelle donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi. [32]

Gli inibitori dell'aromatasi determinano invece una completa soppressione della produzione di estrogeni inibendo l'aromatizzazione nei tessuti periferici; nelle pazienti così trattate quindi anche la minima stimolazione estrogenica determinata dalla terapia topica vaginale potrebbe essere di qualche rilievo. Alcuni Autori suggeriscono che una soluzione per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi con sintomi importanti derivanti dall'atrofia vaginale possa essere l'utilizzo di estrogeni vaginali a dosi molto basse (5 microgr, 2,5 microgr, 1,25 microgr). [32]

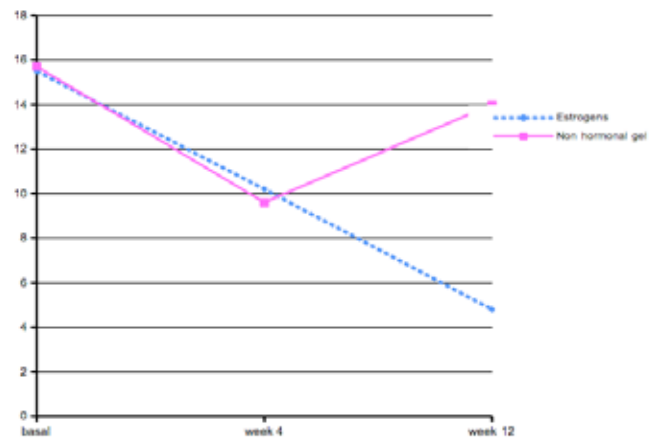


Figura 1 - Modificazione dello score dei sintomi vaginali durante le 12 settimane di trattamento con estrogeni vaginali a basse dosi e con reidratante vaginale [31]

{BIBLIOGRAFIA}

1. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors *Maturitas* 45 (2003) 29-38
2. Ganz PA. Menopause and breast cancer: symptoms, late effects, and their management. *Semin Oncol* 2001;28(3):274-83.
3. Kontos M, O. F. Agbaje, J. Rymer et al. What can be done about hot flushes after treatment for breast cancer? *CLIMACTERIC* 2010;13:4-21
4. Hickey M, Saunders CM, et al. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *Maturitas* 57 (2007) 85-89
5. Holmberg H, Anderson. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
6. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 135-46.
7. Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, et al. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 68 (2011) 148-154
8. Caan BJ, Emond JA, Su HI, et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1492-7.
9. Elavsky S, Gonzales JU, Proctor DN et al. Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures. *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1095-103.
10. Soliman NF. Treatment of vasomotor symptoms: Is there an alternative to hormone replacement therapy? *Gynaecological endocrinology. Reviews in Gynaecological Practice* 5 (2005) 109-114
11. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):634-40. Epub 2009 Dec 28.
12. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004923.
13. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Centre Community. Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-93.
14. Kontos M, Agbaje OF, Rymer J et al. What can be done about hot flushes after treatment for breast cancer? *CLIMACTERIC* 2010;13:4-21
15. Biglia N, Torta R, Roagna R, et al. Evaluation of low-dose venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flushes in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2005 Sep 16;52(1):78-85.
16. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5147-52. Epub 2010 Nov 8.
17. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010;28:2768-76.
18. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P et al. Mirtazapine for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J*. 2007 Sep-Oct;13(5):490-5.
19. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-

- blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):818-24.
20. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD001395.
 21. Roberts H. Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas* 66 (2010) 363–369
 22. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):883-8.
 23. Haest K, Kumar A, Van Calster B et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1449-54. Epub 2011 Oct 29
 24. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas* 2010;66:397–407 [Erratum in: *Maturitas* 2011;70:312].
 25. Biglia N, Moggio G, Peano E et al. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med*. 2010 May;7(5):1891-900. Epub 2010 Mar 2.
 26. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *CLIMACTERIC* 2010;13:509–522
 27. Ellen A.G. Lammerinka, Geertruida H. de Bockb, et al. The management of menopausal symptoms in breast cancer survivors: A case-based approach. *Maturitas*. 2012 Nov;73(3):265-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.07.010. Epub 2012 Aug 9
 28. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69; quiz 370-1.
 29. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol Absorption From Vaginal Tablets in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 556–62.
 30. Bachmann G, Lobo RA, Gut R. et al. Efficacy of low-dose estradiol Vaginal Tablets in the treatment of Atrophic Vaginitis. A randomised Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2008; 111 (1): 67-76.
 31. Biglia N., Peano E., Sgandurra P. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study *Gynecological Endocrinology*, June 2010; 26(6): 404–412
 32. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):584-7. Epub 2006 Jan 27.

Trombofilia e infertilità

Marco Palumbo, Marta Fauzia

CENTRO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

ABSTRACT

{ITA} Si definisce trombofilia la tendenza al tromboembolismo arterioso e/o venoso determinata da cause congenite o acquisite del sistema della coagulazione o della fibrinolisi. Dal 1965, anno in cui è stata identificata la prima causa di trombofilia congenita, ovvero il deficit di antitrombina, abbiamo assistito ad una sostanziale evoluzione della trombofilia stessa e dall'iniziale idea di condizione patologica monogenica, si è dimostrato che la trombofilia in realtà è una malattia poligenica e complessa che coinvolge potenzialmente centinaia di polimorfismi e mutazioni rare, nonché multipli fattori acquisiti e scatenanti. Molte volte l'esistenza di uno stato trombofilico è un riscontro laboratoristico prima che clinico poiché, anche se è presente un'alterazione dell'equilibrio del sistema coagulativo verso uno stato protrombotico, vi sono numerosi meccanismi compensatori che mantengono il soggetto del tutto asintomatico. Affinché si sviluppi la manifestazione trombotica, è in genere necessario che nello stesso individuo coesistano più fattori trombofilici. Oggi, la trombofilia viene ritenuta possibile responsabile di sterilità e viene presa in considerazione quando si escludono altre cause di sterilità femminile o dopo ripetuti fallimenti di PMA. I meccanismi attraverso cui determina sterilità sono diversi: da un lato, porta ad una vascularizzazione perifollicolare inadeguata che si traduce in danno ipossico e riduzione della qualità oocitaria; dall'altro, altera a livello uterino il processo di vascularizzazione necessario per il successo della gravidanza e quindi ostacola l'impianto embrionale. Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che il pattern trombofilico responsabile di alterazioni microcircolatorie, può influire nell'alterare la neoangiogenesi luteale.

{ENG} Thrombophilia is defined as the tendency to arterial and/or venous thromboembolism determined by inherited or acquired causes of coagulation system or fibrinolysis. Since 1965, when antithrombin deficiency was identified as the first cause of inherited thrombophilia, we have assisted in a substantial evolution of thrombophilia. From the original monogenic view, it has been demonstrated that thrombosis is a polygenic and complex disorder that involves potentially hundreds of polymorphisms and rare mutations, as well as multiple acquired and triggering factors. Many times the existence of a thrombophilic state is a laboratory definition before clinical because, even if there is an alteration of the balance of the coagulation system to a prothrombotic state, there are many compensatory mechanisms which maintain the subject totally asymptomatic. In order to develop the thrombotic event, it is generally necessary that coexist in the same individual of more thrombophilic factors. Today, thrombophilia is considered possible responsible for infertility and it is taken into account when you exclude other causes of female infertility or after repeated failures to PMA. The mechanisms through which it determines sterility are different: on the one hand, leads to an inadequate vascularization perifollicular which results in hypoxic damage and reduction of oocyte quality; on the other hand, it alters, at uterine level, the vascularization process necessary for a successful pregnancy and then it inhibits the embryonic implantation. Furthermore, recent studies have shown that the thrombophilic pattern, responsible for microcirculatory alterations, can alter the luteal neoangiogenesis.

INTRODUZIONE

Dal 1965, anno in cui è stata identificata la prima causa di trombofilia congenita, ovvero il deficit di antitrombina, abbiamo assistito ad una sostanziale evoluzione della trombofilia stessa.

Dall'iniziale idea di condizione patologica monogenica, si è dimostrato che la trombofilia in realtà è una malattia poligenica e complessa che coinvolge potenzialmente centinaia di polimorfismi e mutazioni rare, nonché multipli fattori acquisiti e scatenanti [1].

È un fattore di rischio per malattie cardiovascolari, come la trombosi venosa profonda [2], eventi tromboembolici [3] e di-

sordini della riproduzione, come aborti ricorrenti [4,5] e fallimenti ricorrenti dell'impianto [6].

TROMBOFILIA

Si definisce trombofilia la tendenza al tromboembolismo arterioso e/o venoso determinata da cause congenite o acquisite (tabella 1) del sistema della coagulazione o della fibrinolisi. La prima causa di trombofilia congenita, la carenza congenita di Antitrombina III, è stata descritta nel 1965 in Norvegia in una famiglia caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose ed embolie polmonari che tendevano a recidivare in giovani di ambedue i sessi. Si è dovuto attendere 16

anni per individuare altre cause; nel 1981 e poi nel 1984 negli Stati Uniti sono state individuate la carenza di Proteina C e la carenza di Proteina S, trasmesse con modalità autosomica dominante come la carenza di Antitrombina III. Più recentemente, gruppi Svedesi, Olandesi e Italiani hanno dimostrato che ben il 30-50% dei casi di trombofilia congenita erano associati alla resistenza plasmatica all'azione anticoagulante della Proteina C Attivata, determinata da una mutazione nel gene del fattore V (generalmente conosciuta come Fattore V di Leiden, dalla città dove è stata descritta). Inoltre, nel 20-30% dei casi, una mutazione puntiforme della protrombina è ritenuta responsabile dello stato di ipercoagulabilità. Infine, una causa importante e frequente di trombofilia è l'iperomocisteinemia, congenita o acquisita [7].

I geni coinvolti nella genesi della trombofilia sono molteplici ed appare evidente come mutazioni di geni differenti siano associate a diverse manifestazioni cliniche, così come riportato nella tabella 2. Inoltre, precisiamo che le mutazioni geniche dei fattori anticoagulanti sono solitamente associate ad una perdita di funzione, al contrario di quelle dei fattori procoagulanti che, di solito, si associano ad un guadagno di funzione e sono più diffuse nella popolazione generale.

MUTAZIONI DEL F5 R506Q (FATTORE V LEIDEN) E DEL F2 G20210A

Il fattore V attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina. Il suo effetto procoagulante è normalmente inibito dalla Proteina C attivata che scinde il fattore V attivato in tre parti. Un sito di taglio è localizzato nell'aminoacido arginina alla posizione 506 [8,9].

La mutazione R506Q (G1691A) del fattore V è il fattore di rischio protrombotico prelevante nella popolazione caucasica (3-7%); molto rara in popolazioni native africane e asiatiche [10]. Nella maggior parte dei casi viene trasmessa come carattere autosomico dominante; raramente si tratta di una mutazione accidentale.

La mutazione in questione avviene a livello della tripletta nucleotidica che codifica per l'arginina in 506 (nucleotide 1691), con sostituzione di una G (guanina) con una A (adenina), comporta la sostituzione dell'arginina con un altro aminoacido, la glutammina, che impedisce il taglio da parte della Proteina C attivata. Ne consegue, nei test di laboratorio, una resistenza alla

proteina C attivata (APC) associata ad una maggiore attività procoagulante del fattore V attivato che predispone alla trombosi, soprattutto a livello placentare durante la gravidanza [11]. Recentemente sono state individuate altre due mutazioni del fattore V associate a trombofilia.

La prima, H1299R, consiste nella sostituzione di una adenina con una guanina in posizione nucleotidica 4070 nell'esone 13. Tale sostituzione implica, a livello proteico, l'inserimento di una arginina al posto di una istidina in posizione aminoacidica 1299.

La seconda, Y1702C, consiste nella sostituzione di una adenina con una guanina in posizione 5279 del gene e comporta a livello proteico la sostituzione di una tirosina con un residuo di cisteina in posizione 1702 del fattore V della coagulazione. Evidenze genetiche, strutturali e funzionali supportano ad oggi l'associazione della mutazione Y1702C del Fattore V con un rischio aumentato di 3-4 volte di sviluppare eventi trombotici [12].

La protrombina (fattore II) è una glicoproteina vitamina K-dipendente sintetizzata dal fegato; si trova in forma solubile nel sangue e, ove vi è un danno a livello dei vasi sanguigni,

Stati trombofilici congeniti	Stati trombofilici acquisiti
» Mutazione MTHFR (C677T;A1298C)	» Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
» Mutazione FV (G1691A (Leiden);H1299R)	» Iperomocisteinemia
» Mutazione FII (G20210A)	» In associazione con stimoli fisiologici o farmacologici (gravidanza, uso di estrogeni, stati post-operatori, traumi, immobilizzazione, età avanzata)
» Polimorfismo β -fibrinogeno (G455A)	» In associazione con altre condizioni cliniche (tumori e chemioterapia antitumorale, sindrome nefrosica, iperviscosità, diabete, iperlipidemia, insufficienza cardiaca, PTT)
» Polimorfismo FXIII (V34L)	
» Polimorfismo PAI-1 (4G/5G)	
» Polimorfismo HPA-1 (a/b)	
» Polimorfismo ACE (Ins/Del)	
» Deficit di ATIII	
» Deficit di Prot C	
» Deficit di Prot S	

Tabella 1: Fattori congeniti e acquisiti della trombofilia.

Recidive	Deficit AT III	Deficit Proteina C	Deficit Proteina S	Mutazione F5 (G1691A)	Mutazione F2 G20210A	Elevati livelli F XIII
Prevalenza nella popolazione generale	0.02 %	0.2 %	0.03 – 0.13 %	3 – 7 %	0.7 – 4 %	In base ai livelli di cut-off scelti
Rischio relativo primo evento trombotico	5 – 10	4 – 6.5	1 - 10	3 - 5	2 - 3	5
Rischio relativo eventi trombotici ricorrenti	1.9 – 2.6	1.4 – 1.8	1.0 – 1.4	1.4	1.4	1.3 – 6.7
Rischio relativo trombosi arteriosa	Nessuna associazione	Associazione non consistente	Associazione non consistente	1.3	0.9	3.1
Rischio relativo complicanze ostetriche	1.3 – 3.6	1.3 – 3.6	1.3 – 3.6	1.0 – 2.6	0.9 – 1.3	1.1 – 1.2

Tabella 2: Prevalenza della trombofilia e rischi relativi stimati per le varie manifestazioni cliniche.

viene convertita dal complesso protrombinasi in trombina, una serinproteasi chiave nel processo di coagulazione.

La prevalenza della mutazione del gene del fattore II è elevata nella popolazione generale con stime che vanno dal 0.7% al 4% nelle popolazioni caucasiche; si eredita come carattere autosomico dominante.

Le regioni 5' e 3' UT dei geni sono associate con la regolazione dell'espressione genica, quindi si può ipotizzare che la transizione nucleotidica G20210A nella regione UT 3' del gene della protrombina potrebbe portare ad un aumento della sua espressione. Non vi è, tuttavia, alcuna prova diretta a sostegno di questa ipotesi (Poort et al.1996).

Alternativamente, e forse ancora più probabilmente, l'allele 20210A può essere in linkage disequilibrium con una variazione di un'altra sequenza sconosciuta, che, a sua volta, è direttamente legata all'aumentato rischio trombotico. Anche se il linkage disequilibrium è un caso, l'allele 20210 rimane un marker valido per valutare l'aumento del rischio trombotico.

MUTAZIONI DEI FATTORI ANTICOAGULANTI (ATIII; PC; PS)

Il deficit dei fattori anticoagulanti, antitrombina III (ATIII), proteina C (PC) e proteina S (PS), è legato a più di 100 mutazioni nei rispettivi geni (SERPINC1, PROC e PROS1). La loro prevalenza nella popolazione europea è bassa, 0,02% per AT, 0,2-0,4% per PC e 0,03 -0,13% per il deficit di PS [13].

L'Antitrombina III (AT III), membro della superfamiglia degli inibitori delle serinproteasi (serpine), è il più importante inibitore fisiologico della trombina (fattore II) ma inibisce anche altre serinproteasi, facenti parte del sistema della coagulazione, come i fattori IXa, Xa, XIa e XIIa. Il deficit di AT III è un disordine ereditario, trasmesso con modalità autosomica dominante, di cui se ne conoscono due tipi: il tipo I, più comune, è un deficit quantitativo caratterizzato da livelli plasmatici di AT III inferiori al 50% rispetto al normale; il tipo II, è un deficit funzionale caratterizzato da livelli plasmatici di AT III nel range della normalità ma con funzionalità compromessa a causa di un'anomalia del sito reattivo (Tipo II variante RS) o del sito legante l'eparina (Tipo II variante HBS).

La Proteina C (PC) è una glicoproteina vitamina k-dipendente, sintetizzata dal fegato. La PC è attivata dal complesso trombina/trombomodulina, proteoglicano di membrana dell'endotelio vasale, presente sulla superficie endoteliale; inoltre, il legame della PC col suo recettore endoteliale (EPCR), una proteina transmembrana di tipo I altamente espressa sull'endotelio dei grandi vasi, ne migliora 10 volte l'attivazione. Dopo essere stata liberata dall'EPCR, la Proteina C attivata (APC) può legarsi al suo principale cofattore, la Proteina S, assieme al quale esplica la sua azione anticoagulante, ovvero impedisce la formazione della trombina (la trombina inibisce se stessa) attraverso l'inibizione dei fattori della coagulazione Va e VIIIa. Il deficit di PC è un disordine ereditario, trasmesso con modalità autosomica dominante, di cui se ne conoscono due tipi: il tipo I, più comune e dovuto ad una ridotta sintesi o ridotta stabilità della PC, è un deficit quantitativo caratterizzato da una riduzione dell'attività della PC e dei livelli antigenici in egual misura; il tipo II, è un deficit qualitativo legato alla sintesi di molecole anomale di PC e caratterizzato da una riduzione maggiore

dell'attività della PC rispetto a quella dei livelli antigenici.

La Proteina S (PS) è una glicoproteina vitamina k-dipendente sintetizzata dal fegato e riscontrata anche nelle cellule endoteliali e nelle piastrine. La PS circola in forma libera (40%), con attività di cofattore della PCA nell'inibizione dei fattori Va e VIIIa, e legata alla proteina di fase acuta legante il C4b (60%), senza svolgere la suddetta attività. Inoltre può inibire i complessi protrombinasi e tenasi, indipendentemente. Il deficit di PS è un disordine ereditario, trasmesso con modalità autosomica dominante, di cui ne sono stati descritti tre tipi: il tipo I, è un deficit quantitativo caratterizzato da una riduzione dei livelli ematici della PS totale e libera; il tipo II, è un deficit qualitativo, molto raro e difficile da diagnosticare, caratterizzato da una riduzione dell'attività della PS, con normali livelli ematici della PS totale e libera; il tipo III, è un deficit quantitativo caratterizzato da una riduzione dei livelli della PS libera, con livelli normali della PS totale.

TROMBOFILIA E FERTILITÀ

Oggi, la trombofilia viene ritenuta possibile responsabile di sterilità e viene presa in considerazione quando si escludono altre cause di sterilità femminile o dopo ripetuti fallimenti di PMA [14,15].

La gravidanza è un fattore di rischio significativo per il tromboembolismo venoso, con un tasso di trombosi venosa di circa 1:1000 gravidanze [16]. Questo è legato alla combinazione di stasi venosa e ipercoagulabilità plasmatica, visto che fisiologicamente in gravidanza si hanno modificazioni dei fattori anti- e procoagulanti e dei fattori fibrinolitici; ciò sembra essere rilevante nel ridurre il rischio di emorragia durante la gravidanza e il parto. Tuttavia, la tromboembolia venosa (TEV) resta la causa più comune di morte materna durante la gravidanza e il post-partum.

Quindi, la gravidanza stessa è caratterizzata da uno stato di lieve ipercoagulabilità e conseguente aumento del rischio protrombotico (5-6 volte maggiore rispetto a donne della stessa età non gravide); questo può essere aggravato dalla presenza di uno stato trombofilico ereditario o acquisito [17].

Molte volte l'esistenza di uno stato trombofilico è un riscontro laboratoristico prima che clinico poiché, anche se è presente un'alterazione dell'equilibrio del sistema coagulativo verso uno stato protrombotico, vi sono numerosi meccanismi compensatori che mantengono il soggetto del tutto asintomatico [18]. Affinché si sviluppi la manifestazione trombotica, è in genere necessario che nello stesso individuo coesistano più fattori trombofilici; alcuni di questi, specie quelli congeniti, sono frequenti nella popolazione generale, e, quindi, vi è un'elevata possibilità che coesistano fra di loro o con i fattori trombofilici acquisiti, rompendo così l'equilibrio coagulativo e portando alle manifestazioni cliniche. La trombofilia può essere causa di sterilità per diversi motivi: da un lato, porta ad una vascolarizzazione perifollicolare inadeguata che si traduce in danno ipossico e riduzione della qualità ovcitaria; dall'altro, altera a livello uterino il processo di vascolarizzazione necessario per il successo della gravidanza e quindi ostacola l'impianto embrionale [19]. Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che il pattern trombofilico responsabile di alterazioni microcircolatorie può influire nell'alterare la neoangiogenesi luteale [20].

TROMBOFILIA E QUALITÀ OVOCITARIA

L'ovocità è il risultato della gametogenesi, un processo complesso che nella donna ha inizio già nella vita embrionale e si completa ciclicamente ogni mese.

Durante il suo sviluppo, l'ovocita si trova all'interno di un follicolo che evolve da follicolo primario a secondario o vescicoloso fino a diventare preovulatorio o maturo; la vascolarizzazione aumenta contestualmente allo sviluppo ovocitario e follicolare, infatti ad ogni ciclo ovarico si forma un nuovo supporto vascolare, a partire da vasi preesistenti, attraverso il rimodellamento di un plesso primitivo.

La maturazione dei follicoli preovulatori richiede lo sviluppo di una microvascolarizzazione adeguata, ovvero sufficiente per una distribuzione di livelli appropriati di ormoni, lipoproteine leganti il colesterolo e O₂, infatti la qualità ovocitaria è sensibile al danno ipossico.

Pertanto, è stato suggerito che le mutazioni trombofiliche, responsabili di un'inappropriata vascolarizzazione perifollicolare, determinano ipossia intrafollicolare con conseguente riduzione del metabolismo e del pH intracellulare; questo da un lato porta a una riduzione della capacità di fertilizzazione, dall'altro ad un incremento dell'incidenza dei disordini citoplasmatici e cromosomici con produzione di embrioni con blastomeri multinucleati e con limitate capacità di sviluppo [21].

TROMBOFILIA E DIFFICOLTÀ ALL'IMPIANTO

L'impianto è quel processo per mezzo del quale l'embrione aderisce alla mucosa uterina, penetra nel suo epitelio e, quindi, avanza più profondamente raggiungendo la circolazione materna nella zona ove si formerà la placenta. Nella maggior parte dei casi avviene lungo la linea mediana dell'utero, sulla parete posteriore, e si realizza in un tempo limitato e collocato in un periodo ben preciso del ciclo mestruale, la cosiddetta "finestra endometriale": un periodo compreso tra il 20° e il 24° giorno circa, in un presunto ciclo di 28 giorni. Nel sito d'impianto, un'adeguata invasione trofoblastica necessita la presenza di un equilibrio, finemente regolato, tra coagulazione, anticoagulazione e fibrinolisi. Questo equilibrio può essere alterato dalla presenza di mutazioni genetiche trombofiliche; in particolare, alcuni ricercatori hanno trovato una correlazione tra trombofilia ereditaria e perdita della gravidanza prima dell'impianto [22,23] e dopo l'impianto [24-26], mentre altri non sono stati in grado di confermare tale connessione [27]. Mentre il meccanismo attraverso cui le mutazioni dei geni della trombofilia influenzano la frequenza di aborto spontaneo ricorrente si pensa essere correlato a fenomeni coagulativi a livello dei vasi placentari [28], i meccanismi coinvolti nel fallimento dell'impianto sembrano riguardare gli effetti dell'ipofibrinolisi nella migrazione trofoblastica [28-29].

Durante l'impianto, l'invasione trofoblastica determina la degradazione della matrice extracellulare, favorita dalle metalloproteinasi della matrice (MMP) [22][30]. L'espressione delle MMP sul sito d'impianto è stimolata dalla serinproteasi, plasmina. Quindi, l'impianto del trofoblasto dipende dalla produzione controllata di plasmina da parte del plasminogeno, un processo regolato dagli attivatori del plasminogeno (PA) e dagli inibitori degli attivatori (PAI).

Il PAI-1 è il principale inibitore del PA e quindi della fibrinolisi. L'alta espressione del PAI-1 si associa con l'inibizione della conversione del plasminogeno a plasmina e quindi ipofibrinolisi successiva. L'ipofibrinolisi come risultato della presenza dell'allele 4G del gene del PAI-1 sembra essere un fattore di rischio per il fallimento dell'impianto perché limita l'invasione trofoblastica [6]. Inoltre, per il miglioramento del tasso d'impianto, appare essere un fattore determinante una buona ossigenazione a livello follicolare. Pertanto, è stato suggerito che le mutazioni trombofiliche da un lato determinano un aumento dei fenomeni coagulativi a livello dei vasi placentari con comparsa di aborti spontanei ricorrenti, dall'altro riduzione dei processi di fibrinolisi con conseguente alterata migrazione trofoblastica e successivi fallimenti dell'impianto.

TROMBOFILIA E DEFICIT DELLA FUNZIONE LUTEALE

Dopo l'ovulazione si assiste ad un processo attivo di neoangiogenesi e di invasione vascolare che porta alla formazione di una struttura riccamente vascolarizzata, qual è il corpo luteo, a partire da una struttura avascolare, qual è il follicolo [31]. Questo avviene perché 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 [32;33]. L'intensa angiogenesi, entro un breve periodo, è seguita o dalla regressione controllata dell'albero microvascolare, in un ciclo non fertile, o dal mantenimento e dalla stabilizzazione della nuova vascolarizzazione, in un ciclo fertile [34]. 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 e di seguito nella fertilità. Quindi, la trombofilia può ritenersi causa di una possibile alterazione del corpo luteo visto che, essendo responsabile di alterazioni del microcircolo, interviene nel processo di neoangiogenesi luteale.

CONCLUSIONI

Dai dati presenti in letteratura si può affermare che il pattern trombofilico può essere causa di infertilità, soprattutto nelle pazienti che hanno una storia di infertilità inspiegata o dopo ripetuti fallimenti di PMA.

La trombofilia può avere un ruolo importante sullo sviluppo follicolare, sulla qualità ovocitaria e sulle possibilità d'impianto. Studi più approfonditi in questo settore potranno aiutarci a comprendere ancor meglio i meccanismi alla base della qualità follicolare e ovocitaria, e a sviluppare nuovi protocolli che tengano conto di questi fattori nella selezione ovocitaria. I criteri per la selezione ovocitaria sono affidati sia al biologo, per una valutazione morfologica e biochimica degli ovociti, sia all'ecografista, per lo studio morfologico e vascolare dei follicoli. Oggi, nelle donne trombofiliche sottoposte a tecniche di PMA, si utilizza un approccio terapeutico basato sull'utilizzo di eparina a basso peso molecolare, acido acetilsalicilico, acido folico e complesso della vitamina B, in modo da ridurre lo stato ipercoagulativo così da migliorare la qualità ovocitaria, aumentare le possibilità d'impianto e ridurre le complicanze della gravidanza.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Corral J, Vicente V. Hematology 2012; 1:163-6.
2. Sartori MT, Danesin C, Saggiorata G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, et al. The PAI-1 gene 4G/4G polymorphism in deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. Clin Appl Thromb Hemost 2003; 9:299-307.
3. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. VASA 2008; 37:19-30.
4. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev RG. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol 2006; 55:360-368.
5. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? Am J Reprod Immunol 2006; 56:230-236.
6. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev RG. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. Reproductive Biomedicine Online 2006; 12:322-327.
7. Pier Mannuccio Mannucci, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano e Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano. Trombofilie congenite e acquisite 2010.
8. Elizabeth Varga. Inherited Thrombophilia, key points for genetic counseling. Journal of Genetic Counseling 2007; Vol. 16, No. 3.
9. Saskia Middeldorp and Astrid van Hylckama Vlieg. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients. British Journal of Haematology 2008; 143:321-335.
10. Rees DC The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). British Journal of Haematology 1996; 95:579-586.
11. Sedano S, Gaffney G, Mortimer G, Lyons M, Cleary B, Murray M, Maher M. Activated Protein C Resistance (APCR) and placental fibrin deposition. Placenta 2008; 29:833-837.
12. Genetica Medica, Trombofilia ereditaria. 2010 Biodiversity.
13. Sarah A. Bennett, Catherine N. Bagot and Roopen Arya. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. British Journal of Haematology 2012; 157:529-542.
14. Toth B, Wurfel W, Germeyer A, Hirv K, Makrigiannakis A, Strowitzki T. Disorder of implantation – are there diagnostic and therapeutic options? Journal of Reproductive Immunology 2011; 90:117.
15. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E, Infertility Center, Section of Gynecology and Obstetrics, Department of Surgery, Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy. Inherited thrombophilia in infertile women, implication in unexplained infertility. Fertility and Sterility 2010; Vol.94, No.2 pp.123.
16. Greer IA: The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. N Engl J Med 2000; 342:424-425.
17. Pabinger Ingrid, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Austria. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thrombosis Research 2009; 123, Suppl. 3, S16-S21.
18. Buchholz T, Thaler CJ. Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. AJRI 2003; 50:20-32
19. Hussein S. Qublan, Suhair S. Eid, Hani A. Ababneh, Zouhair O. Amarin, Aiman Z. Smadi, Farakaid F. Al-Khafaji e Yousef S. Khader. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. Human Reproduction 2006; Vol.21, No.10 pp.2694-2698.
20. Paoletti AM, Perseu M, Batzella E, Cabiddu E, Cornacchia S, D'Alterio M, Fancello P, Indelicato M, Lai MC, Neri M, Marrotto MF, Pilloni M, Orrù M, Melis GB, Zedda P. La fase luteale nella fisiologia e nella abortività: ruolo della secrezione luteale. Bollettino di ginecologia endocrinologica 2012; vol 6: 56-63.
21. Gruttadauria R., Trusso M., Angiogenesi, Fenomeno dell'angiogenesi, Monografia.
22. Affalo ED, Sod-Moriah UA, Potashnik G, Har-Vardi I. Differences in the implantation rates of rat embryos developed in vivo and in vitro: possible role for plasminogen activators. Fertility and Sterility 2004; 1:780-785.
23. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A et al. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. Fertility and Sterility 2001; 76:201-202.
24. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 108:1251-1254.
25. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. American Journal of Reproductive Immunology 2001; 46:124-131.
26. Finan RR, Tamim H, Ameen G et al. Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. American Journal of Hematology 2002; 71:300-305.
27. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility 1999; 71:1048-1053.
28. Many A, Schrieber L, Rosner S et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstetrics and Gynecology 2001; 98:1041-1044.
29. Coulam CB, Jeyendran RS, American Society for Reproductive Medicine. Thrombophilic gene polymorphism are risk factors for unexplained infertility. Fertility and Sterility 2009; Vol.91, No.4, Supplement.
30. Chung HW, Wen Y, Ahn JJ et al. Interleukin-1 beta regulates urokinase plasminogen activator (u-PA), u-PA receptor, soluble u-PA receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 messenger ribonucleic acid expression in cultured human endometrial stromal cells. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86:1332-1340.

31. Duncan WC. The human corpus luteum: remodelling during luteolysis and maternal recognition of pregnancy. *Rev Reprod* 2000; 5: 12-17.
32. Reynolds LP et al. Angiogenesis in the corpus luteum *Endocrine* 2000; 12: 1-9.
33. Stouffer RL et al. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res* 2001; 32:567-575
34. Fraser HM and Wulff C., Medical Research Council Human Reproductive Sciences Unit, Centre for Reproductive Biology, Department of Obstetrics and Gynaecology of the University of Ulm, Germany, *Reproductive Biology and Endocrinology* 1: 88, Published online 2003 Angiogenesis in the corpus luteum, PubMed Central, (2003).

Uso del contraccettivo ormonale nella Dismenorrea e nella Sindrome Premestruale

Lucrezia Pignatti, Eleonora Annessi, Fabio Facchinetti
DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE, UNITÀ DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La dismenorrea è il disturbo ginecologico più comune nelle adolescenti. Tale disturbo è associato a normali cicli ovulatori senza patologia pelvica. La sindrome premenstruale (PMS) è un disordine psicosomatico caratterizzato da una serie di sintomi fisici, psicologici e comportamentali; la forma più severa, caratterizzata prevalentemente da sintomi psichici, è definita *Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)*. In letteratura sono presenti alcuni studi sull'efficacia dei contraccettivi ormonali nella terapia efficace di questi disturbi. Le associazioni a base di DRSP/EE e LNG/EE sono risultate efficaci nel ridurre la sintomatologia nella PMS e PMDD. Ottimi risultati sono stati riscontrati nel trattamento orale continuativo.

{ENG} Dysmenorrhea is the most common gynecological disorder in adolescents. This condition is associated with normal ovulatory cycles without pelvic pathology. Premenstrual syndrome (PMS) is a psychosomatic disorder characterized by a series of physical, psychological and behavioral symptoms; the most severe form, mainly characterized by physical symptoms, is defined *Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)*. In literature, there are few studies on the efficacy of hormonal contraceptives for the treatment of these disorders. Associations composed by DRSP/EE and LNG/EE are effective in reducing the symptoms of PMS and PMDD. The continuous oral treatment was more effective.

INTRODUZIONE

La dismenorrea primaria è la causa più comune di dolore pelvico nella donna. E' stato stimato che il 50-90% della popolazione femminile soffre di questo disturbo e il 10% delle donne ne è severamente affetta per 1-3 giorni al mese. Questo è causa di ricorrenti assenze da scuola e dal lavoro. Nonostante l'elevata prevalenza di dismenorrea in adolescenti, molte ragazze non consultano un medico e non vengono trattate [1].

Nonostante i crampi nel basso addome siano il più comune sintomo di dismenorrea, molte adolescenti soffrono di altri sintomi associati quali mal di testa, nausea e vomito. In un recente studio è stato osservato come tra le adolescenti con dismenorrea, i crampi mestruali siano associati a nausea nel 55%, e vomito nel 24%. I sintomi di solito accompagnano l'inizio del flusso mestruale o si verificano entro poche ore prima o dopo l'insorgenza e hanno una durata di 24-48 ore. La gravità dei sintomi si correla positivamente con l'insorgenza di cicli ovulatori e con una maggiore durata e quantità di flusso mestruale. Inoltre, il fumo di sigaretta sembra aumentare la durata della dismenorrea probabilmente a causa della vasocostrizione nicotino-indotta [2].

La sindrome premenstruale (*Premenstrual Syndrome, PMS*) è un disordine psicosomatico caratterizzato da una serie di sintomi fisici, psicologici e comportamentali non riferibili ad alcuna patologia organica in atto, che compaiono durante la fase luteale del ciclo mestruale e scompaiono, o si riducono significativamente, con l'inizio della mestruazione [3]. I sintomi della

PMS si distinguono dai sintomi premenstruali normali e fisiologici in quanto interferiscono significativamente con attività quotidiane, lavoro e relazioni interpersonali. La PMS può essere classificata in lieve, moderata o severa; la forma più severa e caratterizzata prevalentemente da sintomi psichici è definita *Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)* [4].

I criteri per la diagnosi di PMS comprendono uno o più dei seguenti sintomi psichici e fisici nei cinque giorni prima della mestruazione in tre cicli mestruali consecutivi, e devono essere confermati prospetticamente due cicli successivi: depressione, attacchi d'ira, irritabilità, ansia, confusione, isolamento sociale (sintomi psichici); mastodinia, gonfiore addominale, cefalea, edemi periferici (sintomi fisici). Tali sintomi si risolvono entro i primi quattro giorni della mestruazione e non si ripresentano almeno fino al 13° giorno. Le pazienti presentano alterazioni documentabili della vita sociale e lavorativa.

» Crampi	» Diarrea
» Nausea	» Impurità nel viso
» Vomito	» Dolore addominale
» Perdita di appetito	» Vampate di calore
» Emicrania	» Insonnia
» Mal di schiena	» Dolori generalizzati
» Dolore agli arti inferiori	» Depressione
» Astenia	» Irritabilità
» Vertigini	» Nervosismo

Tabella 1: Sintomi della dismenorrea.

I sintomi che caratterizzano il PMDD, secondo il DSM-IV, comprendono: irritabilità, labilità emotiva, umore depresso, tensione/ansia, cambiamenti del sonno, perdita di controllo, ridotto interesse, scarsa concentrazione, mancanza di energia, modificazioni dell'appetito, altri sintomi fisici, come la mastodinia. Per la diagnosi di PMDD è necessario che questi sintomi durino da almeno un anno, si presentino nella maggioranza dei cicli mestruali e vengano riferiti solo durante la fase luteale del ciclo. I contraccettivi orali (OC) regolano le fluttuazioni ormonali durante il ciclo ed è stato dimostrato che riducono i sintomi correlati al ciclo mestruale. Numerosi studi hanno mostrato che donne che assumono OC hanno un miglioramento significativamente maggiore rispetto ai controlli (placebo) [5-7]. Il 75% delle donne presenta almeno un sintomo isolato nel periodo premenstruale, il 13-19% delle donne ha PMS, il 3-8% sviluppa un PMDD [8]. Altri studi, hanno mostrato un'incidenza più bassa, fra il 5 e l'8%; è stato inoltre stimato che più del 20% di tutte le donne fertili hanno sintomi premenstruali che possono essere considerati clinicamente rilevanti [9].

EZIOPATOGENESI

La dismenorrea primaria è attribuibile alla produzione di prostaglandine in eccesso al momento delle mestruazioni. La sovrapproduzione di prostaglandine causa anormali contrazioni uterine, l'aumento di pressione intrauterina e la vasocostrizione dei piccoli vasi uterini, ciò porta alla riduzione del flusso ematico uterino, ad un aumento della sensibilità dei recettori del dolore e ad ischemia del muscolo uterino, che conseguentemente contribuisce al dolore pelvico. Durante le contrazioni uterine, il flusso di sangue endometriale diminuisce, indicando che l'ischemia causata dall'ipercontrattilità è la causa primaria del dolore. Prevenire le mestruazioni quindi può essere una valida opzione di trattamento. I contraccettivi orali sono frequentemente prescritti per questo disturbo, ma non risultano essere sempre efficaci [1].

In seguito all'ovulazione vi è un accumulo di acidi grassi nei fosfolipidi delle membrane cellulari. L'elevato apporto di acidi grassi omega-6 nella dieta occidentale, risulta in una predominanza degli acidi grassi omega-6 nei fosfolipidi della membrana cellulare. In seguito alla caduta del progesterone prima

della mestruazione, questi acidi grassi omega-6, in particolare l'acido arachidonico, sono rilasciati e viene attivata la cascata di prostaglandine e leucotrieni nell'utero. La risposta infiammatoria che ne consegue produce crampi addominali e sintomi sistemici quali nausea, vomito, gonfiore e mal di testa; in particolare la prostaglandina F2 α , causa potente vasocostrizione e contrazioni miometriali portando a ischemia uterina e dolore. L'intensità dei crampi mestruali e dei sintomi associati alla dismenorrea è direttamente proporzionale al rilascio di prostaglandina F2 α .

Per dismenorrea secondaria si intende la presenza di mestruazioni dolorose associate ad anomalie pelviche che possono essere riscontrate nel 10% degli adolescenti con dismenorrea. Poiché l'incidenza di alcune delle condizioni cliniche che causano dismenorrea, quali endometriosi e fibromi, aumenta con l'età, la dismenorrea secondaria prevale nelle donne adulte rispetto alle adolescenti. La dismenorrea secondaria è frequentemente associata a dolore pelvico cronico, dispareunia e metrorraggia [2].

L'eziopatogenesi della sindrome premenstruale è tuttora oggetto di ricerca. Si ritiene che gli steroidi sessuali prodotti dal corpo luteo siano responsabili dei sintomi della PMS; infatti, questi sintomi scompaiono in caso di cicli anovulatori quando non si forma il corpo luteo [10]. La soppressione del ciclo ovarico mediante annessiectomia o somministrazione di GnRH-analoghi è associata all'eliminazione dei sintomi della PMS. D'altra parte, una percentuale significativa di pazienti che non hanno più il ciclo ovarico (menopausa od annessiectomia bilaterale) e che ricevono una terapia ormonale sostitutiva presenta i sintomi della PMS durante la fase progestinica della terapia [11].

I neurotrasmettitori che sono coinvolti nella genesi dei sintomi neurovegetativi della PMS sono la serotonina e il GABA (acido gamma-aminobutirrico). L'efficacia degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRIs) nel controllo dei sintomi supporta l'ipotesi che la serotonina sia coinvolta nell'eziologia della PMS. Molti ricercatori suggeriscono che i sintomi della PMS siano scatenati da un calo della concentrazione del progesterone al termine della fase luteale e che questo calo sia collegato al cambio di concentrazione di serotonina e GABA. Questa

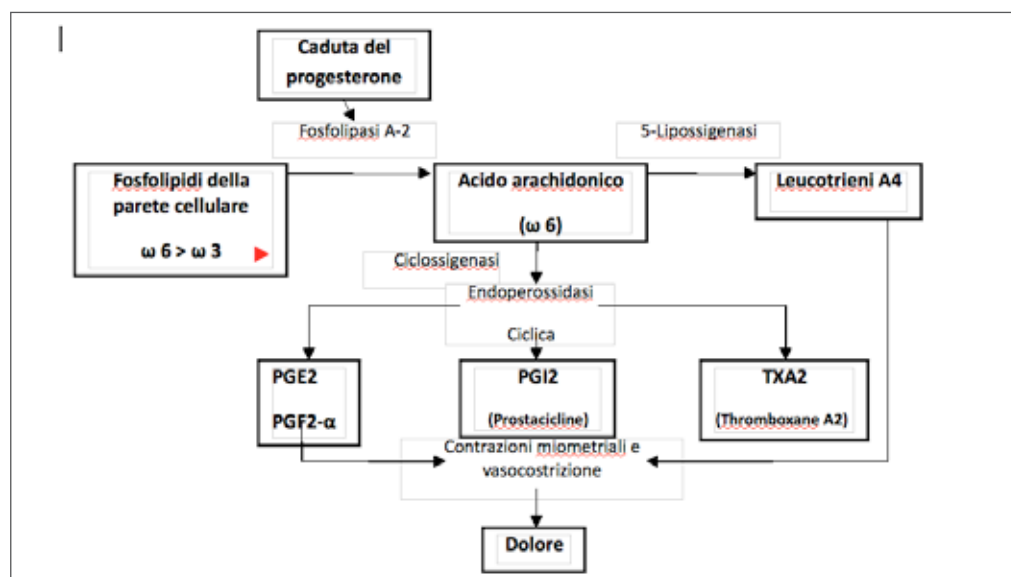


Figura 1: Eziopatogenesi della dismenorrea.

teoria comunque è messa in discussione dal fatto che molte donne presentano i sintomi sin dall'inizio dell'ovulazione e durante la fase luteale iniziale, quindi prima del calo dei livelli di progesterone. L'ipotesi più accreditata è che i sintomi siano scatenati da un picco preovulatorio di estradiolo o dall'aumento postovulatorio del progesterone. Tuttavia, entrambe queste teorie non spiegano perché i sintomi inizino per certe donne all'inizio dell'ovulazione e per altre al termine della fase luteale. Oltre a questo, è stato suggerito che i livelli sierici di alcuni ormoni (melatonina, cortisolo, TSH, prolattina) pur non essendo alterati in termini di concentrazione, vengano secreti in modalità anomala nelle pazienti con PMS [12].

TRATTAMENTO DELLA DISMENORREA

I contraccettivi orali combinati sono ampiamente utilizzati nel trattamento della dismenorrea primaria nella donna. Probabilmente sono il trattamento ideale per le adolescenti, le quali oltre ad avere un effetto contraccettivo, riscontrano inoltre una diminuzione dell'acne. I contraccettivi orali prevengono o diminuiscono la dismenorrea attraverso due differenti metodiche:

- » direttamente, limitando la crescita endometriale e riducendo la quantità di tessuto endometriale disponibile per la produzione di prostaglandine e leucotrieni
- » indirettamente a causa di una inibizione dell'ovulazione e una successiva secrezione di progesterone [2].

Le adolescenti che assumono il contraccettivo orale, ma continuano a manifestare sintomi mestruali o esacerbazioni di condizioni mediche durante l'intervallo libero dalla pillola, possono eventualmente estendere la durata della terapia ormonale per una durata maggiore di 21 giorni. Diversi studi, infatti mostrano che attraverso questa metodica di trattamento, la sintomatologia mestruale sia meglio tollerata (Tabella 2).

In un recente studio doppio-cieco controllato sono state arruolate 38 pazienti con dismenorrea primaria, le donne sono state randomizzate in due gruppi: un gruppo sperimentale che prevede l'assunzione di gestodene 0,075 mg ed etinil-estradiolo (EE) 20 microgrammi in modo continuativo (28 giorni), un gruppo di controllo in cui le donne hanno assunto la stessa terapia ma in modo ciclico (21 giorni con terapia attiva e 7 giorni con placebo). Attraverso un questionario compilato dalle pazienti si è potuto riscontrare che entrambi i metodi sono

Autore	Data	N° di soggetti	Durata del trattamento	controllo	Farmaco1	Farmaco 2	Dismenorrea	Significatività (si/no)
Dmitrovic et al.	2012	38	6 mesi	confronto	EE (20 microgrammi)/ gestodene (0,075 mg) in modo continuativo	EE (20 microgrammi)/ gestodene (0,075 mg) in modo ciclico	Riduzione significativa di dismenorrea nel gruppo che assume contraccettivo in modo continuativo	si
Davis et al.	2005	76	3 mesi	Placebo	EE (0,02 mg)/ LNG (0,1 mg)	nessuno	Diminuzione della dismenorrea nel gruppo che assume il contraccettivo orale	si
Ahrendt et al.	2007	406	3-4 mesi	nessuno	DSG (0,075 mg)	nessuno	Miglioramento nel 93%, diminuzione nel 39%, aumento nell'11%, nessun cambiamento nel 50%	no
Harel et al.	2005	28	1 anno	nessuno	EE (0,075 mg)/ norelgestromin (6 mg)	nessuno	Miglioramento nel 93%, diminuzione nel 39%, aumento nell'11%, nessun cambiamento nel 50%	no
Kido et al.	2007	41	3 mesi - 4 anni	nessuno	EE (0,03-0,05 mg)/ LNG (0,03 e 0,04 mg), NES (0,035 mg) o NGS (0,05 mg)	nessuno	Diminuzione del dolore	si
Sabatini et al.	2007	156	6 mesi	confronto	EE (0,03 mg)/ CMA (2 mg)	EE (0,03 mg)/ DRSP (3 mg)	Progressivo e significativo miglioramento nella lieve e moderata dismenorrea nel gruppo che assume EE/CMA	si
Schramm e Heckes	2007	16.781; 6169 nel sottogruppo con dismenorrea	4 mesi	confronto	EE (0,03 mg)/ CMA (2 mg)	Contraccettivo precedente	Completa risoluzione nel 61,1%, nessun cambiamento nel 5,4%	no

Tabella 2: Sintesi degli studi sul trattamento della dismenorrea con contraccettivi ormonali.

risultati efficaci nel trattamento della dismenorrea primaria a 6 mesi ed inoltre il trattamento continuativo si è dimostrato maggiormente efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa nei primi 3 mesi rispetto al trattamento ciclico ($p < 0,001$) [1]. Uno studio monocentrico randomizzato controllato ha arruolato 76 adolescenti di età inferiore a 19 anni con dismenorrea moderata e severa. Alle pazienti del gruppo sperimentale è stato fatto assumere un contraccettivo ormonale contenente 0,02 mg di EE e 0,1 mg di levonorgestrel (LNG), mentre il gruppo di controllo ha assunto placebo. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del dolore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo ($p=0,004$) [13].

Altri cinque studi hanno valutato l'efficacia dei contraccettivi ormonali sulla dismenorrea: quattro di questi hanno utilizzato un contraccettivo orale combinato, mentre uno studio ha utilizzato un contraccettivo combinato transdermico.

Lo studio di Ahrendt et al. nonostante non abbia risultati statisticamente significativi, ha riscontrato una completa risoluzione o un miglioramento dei sintomi della dismenorrea nel 93% dei soggetti che assumevano la terapia orale con desogestrel (DSG) senza EE; si osserva inoltre una diminuzione del 39% dei sintomi della dismenorrea attraverso l'uso di EE e norelgestromin con somministrazione transdermica [14].

Schramm ed Heckes [15] in uno studio condotto su un sottogruppo di donne con dismenorrea, (N=6169; 4230 donne che hanno riportato rari episodi di dismenorrea, mentre 1939 donne che hanno riportato frequenti episodi di dismenorrea), hanno dimostrato una completa risoluzione della sintomatologia nel 61,1% della pazienti che assumevano il contraccettivo orale contenente 0,03 mg di EE e 2 mg di clormadinone acetato (CMA). I benefici maggiori sono stati documentati soprattutto nelle donne con dismenorrea frequente. Una simile riduzione dei sintomi della dismenorrea in seguito all'assunzione di EE/CMA, si osserva anche in un ulteriore studio prospettico osservazionale in cui sono state arruolate 170 donne tra i 14 e i 19 anni che assumevano 0,03 mg di EE associato o a 2 mg di CMA o a 3 mg di drospirenone (DRSP). Si assiste ad una progressiva e significativa riduzione dei sintomi della dismenorrea soltanto nel gruppo di donne che assumevano EE/CMA ($p < 0,0$) [16].

In un piccolo ($n=41$) studio multicentrico sono stati valutati gli effetti di un contraccettivo orale contenente EE combinato con LNG, sulla contrattilità uterina e sul dolore mestruale, a confronto con un gruppo che invece non riceve nessun contraccettivo orale. Nel primo gruppo si ha una significativa diminuzione del dolore durante la mestruazione ($p=0,12$) [17].

TRATTAMENTO DELLA PMS E PMDD.

Prima di impostare una terapia farmacologica è importante indagare la storia clinica della paziente, in particolare per condizioni come depressione, disturbo d'ansia, e ipotiroidismo.

Nonostante sia necessaria la registrazione dei sintomi in più cicli consecutivi, le pazienti con PMS severa o PMDD potrebbero non essere in grado di posticipare l'inizio di una terapia. Tuttavia il diario dei sintomi è fondamentale per distinguere fra PMS/PMDD ed altre condizioni, soprattutto psichiatriche, che tendono ad accentuarsi nel periodo premenstruale.

Sono stati proposti numerosi trattamenti, tuttavia pochi sono

supportati da evidenze cliniche consistenti. Considerato che alcune classi di farmaci riducono in particolare alcuni sintomi e non altri, è necessario personalizzare la terapia a seconda dei sintomi prevalenti.

I farmaci maggiormente utilizzati sono: inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), altri antidepressivi non SSRI e terapie ormonali, che includono progestinici, estrogeni, contraccettivi ormonali combinati, analoghi del GnRH, Danazolo, Bromocriptina e Spironolattone. Altri interventi proposti comprendono la terapia cognitivo-comportamentale, supplementi dietetici e fitoterapici.

Gli SSRI riducono sia i sintomi psichici sia i sintomi fisici, e migliorano la qualità della vita e le relazioni interpersonali [18, 19]. Per questo si ritiene che gli SSRI possano essere utilizzati come terapia di prima linea soprattutto nelle pazienti con PMS severa o con sintomi prevalentemente psichici [20, 21]. Gli SSRI sono più efficaci degli altri antidepressivi che agiscono prevalentemente sul sistema noradrenergico, suggerendo che l'effetto degli SSRI non sia quindi un effetto solamente antidepressivo [22, 23]. Questo è anche supportato dal fatto che l'effetto della serotonina sui sintomi della PMS è ad insorgenza più rapida rispetto all'effetto antidepressivo. Il rapido effetto sui sintomi della PMS rende il trattamento intermittente (da metà ciclo fino alla mestruazione) una valida alternativa alla terapia continuativa [24-26].

Gli SSRI sono approvati per la terapia del PMDD negli Stati Uniti, in Canada ed in Australia, ma non in Europa. La carenza, in Europa, di un consenso sui criteri diagnostici della PMS e PMDD, probabilmente, ha portato al ritiro da parte dell'EMA di una già esistente autorizzazione all'uso della fluoxetina in alcuni paesi europei. L'EMA ha sostenuto che non vi sia un confine netto tra PMDD e PMS, e che l'approvazione dell'uso degli SSRI nella terapia del PMDD potrebbe portare ad una eccessiva medicalizzazione anche dei casi più lievi di PMS [27].

L'altro grande capitolo per quanto riguarda la terapia della PMS sono i trattamenti ormonali. Considerato, infatti, il coinvolgimento degli ormoni steroidei nella genesi dei sintomi premenstruali, le terapie ormonali sono l'approccio più razionale per il trattamento della PMS.

CONTRACCETTIVI ORMONALI

I contraccettivi ormonali sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica come terapia della PMS, tuttavia gli studi contro placebo sono pochi e con scarse evidenze di efficacia.

Le donne che assumono contraccettivi orali, talvolta, riferiscono un peggioramento della sintomatologia durante i 7 giorni di interruzione del trattamento. La riduzione dell'intervallo libero da ormoni riduce la sintomatologia, pertanto, contraccettivi orali con un minor numero di giorni di interruzione tra un ciclo e l'altro risultano utili nel trattamento della PMS; l'efficacia dei contraccettivi orali che prevedono solo 4 giorni di intervallo risulta quindi maggiore rispetto a quelli con 7 giorni di intervallo [28, 29].

Nel 2001 Freeman et al hanno pubblicato uno studio che valutava l'efficacia della terapia con Drospirenone 3 mg ed Etinilestradiolo 30 mcg nel trattamento del PMDD. L'outcome primario era il cambiamento dei sintomi di fase luteale (misu-

rati tramite il Calendar of Premenstrual Experiences, COPE) dopo il trattamento. Le 42 pazienti trattate mostravano un miglioramento degli score per tutti gli aspetti valutati rispetto alle 40 pazienti che assumevano placebo. In particolare l'assunzione di Drospirenone/Etinilestradiolo miglioravano in modo statisticamente significativo aspetti come l'aumento di appetito, il desiderio di solitudine, e le vampate [6].

Nel trial multicentrico randomizzato in doppio-cieco di Yonkers et al del 2005, sono state trattate 161 donne con Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 mcg (24 giorni di pillola attiva e 4 giorni di intervallo) per tre cicli consecutivi, confrontate con 161 donne che assumevano placebo. Sono state incluse nello studio donne con diagnosi di PMDD, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV, con sintomi da moderati a severi in due cicli consecutivi precedenti (registrati tramite Daily Record of Severity of Problems, DRSP), assenza di disturbi psichiatrici (ansia, depressione, psicosi, disturbo bipolare, patologie psicosomatiche, dipendenze), non in terapia per PMDD e che non avevano assunto contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti, assenza di controindicazioni all'uso del contraccettivo. Sono state considerate Responders donne che, alla fine del trattamento, hanno registrato una riduzione del 50% o più della DRSP: il 47% delle donne trattate con contraccettivo ormonale ha registrato un miglioramento della sintomatologia, rispetto al 36% delle donne che assumevano placebo. Il miglioramento dei sintomi è risultato significativamente maggiore per tutti gli 11 item della DRSP. Sono stati

anche confrontati gli score della DRSP tra il 21° e il 24° giorno del ciclo con quelli tra il 25° e il 28° giorno (pillola senza principio attivo) per valutare la ripresa della sintomatologia durante i giorni liberi da terapia: non vi erano differenze significative tra i due intervalli di tempo. Il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo somministrato per 24 giorni del ciclo è, quindi, efficace nel ridurre sia i sintomi fisici, sia i sintomi psichici e comportamentali rispetto al placebo [28]. L'efficacia dell'associazione Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 mcg è stata valutata anche da Pearlstein et al. Lo studio multicentrico, randomizzato, prevedeva un primo periodo di trattamento con contraccettivo ormonale contro placebo, e, dopo un ciclo di washout, un secondo periodo con trattamento invertito (il gruppo che nel primo periodo aveva assunto il principio attivo assumeva placebo nel secondo periodo e viceversa). I criteri di inclusione erano sovrapponibili a quelli di Yonkers: diagnosi di PMDD secondo il DSM-IV, assenza di concomitanti patologie psichiatriche o abuso di sostanze, assenza di controindicazioni all'uso del contraccettivo, non aver fatto uso di contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti. L'analisi finale è stata effettuata su 14 donne per il gruppo trattato prima con principio attivo poi con placebo (gruppo 1) e 11 donne per il gruppo trattato prima con placebo e successivamente con contraccettivo (gruppo 2). Nel primo periodo di trattamento le donne in terapia con Drospirenone/Etinilestradiolo hanno registrato un miglioramento della sintomatologia psichica e comportamentale del 51%, rispetto ad un miglioramento del

Studio	Tipo di studio	N° di soggetti	Trattamento	Controllo	Durata del trattamento	Risultati
Freeman et al., 2001	RCT double-blind	82	DRSP 3mg + EE 30mcg	Placebo	3 cicli (21 giorni pillola attiva, 7 giorni pillola inerte)	Miglioramento della sintomatologia (valutata tramite COPE score). Riduzione statisticamente significativa per acne, aumento dell'appetito e desiderio di cibo (p=0.03).
Yonkers et al., 2005	RCT double-blind	322	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione dei sintomi maggiore del 50% (DRSP score) nel 47% del gruppo trattato DRSP/EE, rispetto al 36% del gruppo di controllo (p=0.015).
Pearlstein et al., 2005	RCT double-blind	25	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione degli score (DRSP) del 48% nei soggetti trattati con DRSP/EE, rispetto alla riduzione del 29% nei controlli.
Marr et al., 2011	Subanalisi di RCT	449	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione significativa di 3 gruppi di sintomi del DRSP (emozioni negative, desiderio di cibo, sintomi correlati alla ritenzione idrica) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (p<0.001)
Marr et al., 2011	Subanalisi di RCT	450	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione degli score del DRSP relativi a relazioni interpersonali, lavoro, attività sociali.
Halbreich et al., 2012	RCT double-blind	367	LNG 9mg + EE 20mcg	Placebo	4 cicli (28 giorni di pillola attiva)	Riduzione del 50% dello score della DRSP nel 52% dei soggetti trattati con LNG/EE rispetto al 40% dei controlli (p=0.025).

RCT: Randomized Controlled Trial; COPE: Calendar of Premenstrual Experiences; DRSP: Daily Record of Severity of Problems; DRSP/EE: Drospirenone/Etinilestradiolo; LNG/EE: Levonorgestrel/Etinilestradiolo.

Tabella 3: Sintesi degli studi randomizzati sul trattamento di PMS e PMDD con contraccettivi ormonali.

31% nel gruppo trattato con placebo. Invertendo il trattamento si è assistito ad un peggioramento della sintomatologia del 17% nel gruppo precedentemente trattato con principio attivo, ed un miglioramento del 34% nel gruppo precedentemente trattato con placebo. Complessivamente, si è assistito ad una riduzione dello score della DRSP di 22.94 punti nelle donne in terapia con contraccettivo, e di soli 10.46 punti per le donne che assumevano placebo ($p < 0.001$). Come nello studio di Yonkers, il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo è efficace nel ridurre i sintomi associati a PMDD e migliorare la qualità di vita delle pazienti [29].

Nel 2011 Marr et al hanno fatto una subanalisi dello studio di Yonkers. Il trattamento quindi comprendeva tre cicli di Drospirenone 3 mg ed Etinilestradiolo 20 mcg (24 giorni di pillola attiva più 4 giorni di pillola senza principio attivo) confrontati con placebo. Sono stati raggruppati gli item della DRSP in tre insiemi di sintomi: sintomi emozionali negativi, desiderio di cibo e sintomi correlabili alla ritenzione idrica. Gli score per questi tre gruppi di sintomi sono risultati significativamente diminuiti dopo tre cicli di contraccettivo orale. Inoltre, il miglioramento dei sintomi è risultato più evidente dopo il primo ciclo di trattamento, con continuo miglioramento nei due cicli successivi [30].

In un'altra subanalisi dello studio di Yonkers, Marr et al hanno valutato l'efficacia del trattamento con Drospirenone/Etinilestradiolo sulle relazioni interpersonali, lavoro e attività sociali di donne con PMDD. Anche in questo caso il trattamento con contraccettivo ormonale è risultato efficace nel ridurre gli score del DRSP correlati con gli aspetti presi in considerazione; il miglioramento è risultato più marcato dopo il primo ciclo di

terapia [31].

L'ultimo studio, randomizzato in doppio-cieco, pubblicato nel 2012, ha valutato l'efficacia di un contraccettivo ormonale a base di Levonorgestrel 90 mcg ed Etinilestradiolo 20 mcg, confrontata con placebo, in donne con PMDD. Il trattamento prevedeva 4 cicli consecutivi di terapia, con la sola pillola attiva. La sintomatologia è stata valutata mediante DRSP. L'analisi finale ha preso in considerazione 127 donne trattate con Levonorgestrel/Etinilestradiolo e 128 che assumevano placebo. È stato registrato un miglioramento nel gruppo trattato con contraccettivo degli score della DRSP durante la fase luteale e durante i peggiori cinque giorni del ciclo; la differenza con il gruppo trattato con placebo è risultata statisticamente significativa. Il trattamento continuativo con Levonorgestrel/Etinilestradiolo riduce i sintomi fisici, i sintomi depressivi e l'irritabilità in donne con PMDD [32].

CONCLUSIONI

Le pazienti con dismenorrea primaria hanno benefici maggiori con la continua somministrazione di contraccettivi orali. Tuttavia, poiché la terapia per la dismenorrea è una terapia a lungo termine e poiché il regime continuo potrebbe essere associato ad eventuali effetti collaterali, come ad esempio l'aumento di peso, è opportuno che le donne vengano opportunamente informate. Il contraccettivo ormonale è risultato efficace anche nel miglioramento dei sintomi della PMS e della PMDD. Sarebbe comunque opportuno approfondire l'argomento attraverso ulteriori studi che valutino altri tipi di contraccettivi ormonali somministrati in altri modi oltre alla somministrazione orale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119: 1143-50.
2. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:185-95.
3. Magos AL, Studd JWW. The premenstrual syndrome. In: Studd J (ed.), *Progress in Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 4). London, UK: Churchill Livingstone, 1984; 334-350.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of Premenstrual Syndrome (Green-top Guideline No. 48), Panay N (ed.). December 2007.
5. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.
6. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72(6):414-2.
7. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD006586.
8. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104: 110-16.
9. Borenstein J, Dean B, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003; 48: 515-24.
10. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003; 17: 325-342.
11. Hammarback S, Backstrom T, Holst J et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestogen postmenopausal replacement treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 393-397.
12. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (suppl 5): S102-08.

13. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:97–104.
14. Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur Contracept Reprod Health Care* 2007;12:354–61.
15. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84–90.
16. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342–7.
17. Kido A, Togashi K, Kataoka M, et al. The effect of oral contraceptives on uterine contractility and menstrual pain: an assessment with cine MR imaging. *Hum Reprod* 2007;22:2066–71.
18. Pearlstein T, Halbreich U, Batzar E, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 101–09.
19. Steiner M, Brown E, Trzepacz P, et al. Fluoxetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. *Arch Women's Ment Health* 2003; 6: 71–77.
20. Eriksson E, Endicott J, Andersch B, et al. New perspectives on the treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Women's Ment Health* 2002; 4: 111–19.
21. Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J Women's Health* 2006; 15: 57–69.
22. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 167–76.
23. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 932–39.
24. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 39–47.
25. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 390–98.
26. Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sorvik K, Ysander C, Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 153–61.
27. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008 5;371:1200–10.
28. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492–501.
29. Pearlstein T, Bachmann G, Zacur H, Yonkers K. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414–21.
30. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2011;84(1):81–6.
31. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinylestradiol 20µg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(2):103–7.
32. Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, Cohen LS, Grubb GS, Bergeron R, Smith L, Mirkin S, Constantine GD. Continuous oral levonorgestrel/ethinylestradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception*. 2012;85(1):19–27.

Dienogest per la terapia medica dell' endometriosi

Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D Genazzani

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA,
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} Il management dell'endometriosi nel lungo periodo è un importante obiettivo per il ginecologo poiché questa malattia, in assenza di un efficace trattamento, comporta un dolore pelvico persistente e ingravescente con conseguente peggioramento della qualità della vita della donna. A questo scopo, la terapia medica, oltre a valida alternativa alla chirurgia, trova indicazione nel trattamento adiuvante a lungo termine e nella terapia delle recidive post-chirurgiche. Il Dienogest, che combina le proprietà dei 19-nortestosterone-derivati con quelle del progesterone, rappresenta tra i progestinici per os un composto con elevata selettività per i recettori del progesterone, dotato di un potente effetto progestogenico sull'endometrio. L'efficacia nel trattamento dell'endometriosi dipenderebbe infatti dalla capacità di Dienogest di creare un ambiente ipoestrogenico e iperprogestogenico che provoca prima la deciduallizzazione del tessuto endometriale ectopico e successivamente, prolungando il trattamento, l'atrofia delle lesioni. Studi clinici mettono in evidenza come Dienogest al dosaggio di 2 mg/die sia in grado di ridurre progressivamente il dolore pelvico cronico nelle pazienti con endometriosi, mantenendo questo effetto benefico oltre il periodo di trattamento. Studi clinici a lungo-termine hanno inoltre evidenziato un profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di questo farmaco nel lungo periodo, gravato da modesti e controllabili effetti collaterali.

{ENG} Long-term management of endometriosis represents an important target for the gynecologist since this disease induces chronic pelvic pain with a worsening of the women's quality of life. For this purpose, medical therapy is considered, besides an alternative of surgery, a valid long-term treatment after laparoscopy and for the management of disease recurrences. Dienogest, that combines 19-nortestosterone derivative's characteristics with the properties of progesterone, represents, among oral progestins, a compound with high affinity for progesterone's receptors and a powerful progestogenic effect on the endometrium. The efficacy of Dienogest in the endometriosis seems to be in the Dienogest ability to induce an ipoestrogenic and iperprogestogenic environment that produce, on the begin, the decidualization of the ectopic endometrial tissue, later, extending the treatment, the lesions' atrophy. Several clinical studies show how Dienogest, on the dose of 2 mg a day, is able to progressively reduce the chronic pelvic pain in the endometriosis' patients, keeping this result further the treatment's period. Long-term studies underline an efficacy, safety and tollerability profile of Dienogest during its continuative use, with few and well-controlled side effects.

EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA ENDOMETRIOSI

L'endometriosi, definita come la presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina, a discapito di decenni di ricerche e indagini, rimane a tutt'oggi una patologia multifattoriale enigmatica, un puzzle ove alcuni dei pezzi principali rimangono ancora misconosciuti [1].

Le presentazioni cliniche della malattia possono variare ampiamente e molte pazienti possono addirittura rimanere asintomatiche per lunghi periodi, poiché non esiste una chiara correlazione tra l'estensione delle lesioni e l'entità dei sintomi [2]. La reale prevalenza dell'endometriosi nell'universo femminile rimane anch'essa oscura, le stime raggiungono fino al 10% nella popolazione generale ma con spiccate diversità, in particolare una prevalenza che oscilla tra lo 0.5 e il 5% nelle donne fertili mentre varia tra il 5 e il 50% nelle donne infertili [3]; quest'ultima, in particolare, presenterebbero una probabilità 6-8 volte superiore, rispetto alle donne fertili, di presentare questa ma-

lattia [4], soprattutto negli stadi più avanzati.

L'endometriosi è tipicamente una patologia dell'età riproduttiva, in quanto estrogeno-dipendente, con un picco di incidenza tra i 25 e i 30 anni [5]. Si tratta di una malattia cronica, benigna, causa di dolore pelvico cronico, tra cui dismenorrea e dispareunia, e di sterilità. L'endometriosi può inoltre interferire con la funzionalità di organi extra-pelvici, tra cui milza, vescica e intestino, a seconda dei loci in cui si sviluppano le lesioni endometriosiche. La presenza di queste lesioni causa una reazione infiammatoria cronica nel tessuto circostante, la quale porta alla formazione di tessuto cicatriziale e aderenze tra gli organi [6]. L'impianto endometriosico, al pari dell'endometrio all'interno della cavità uterina, prolifera, rilasciando localmente diversi tipi di citokine che promuovono una reazione infiammatoria nel tessuto peri-lesionale, accompagnato dalla formazione di aderenze, fibrosi, cicatrici e conseguente distorsione anatomica, nonché funzionale, degli organi pelvici coinvolti, con conseguente dolore pelvico e sterilità.

IL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

Le linee guida sul trattamento dell'endometriosi non raccomandano come approccio primario nessuna specifica terapia, benché i possibili trattamenti da utilizzare in caso di endometriosi sintomatica rientrino in 4 fondamentali categorie: farmaci antiinfiammatori (FANS), terapie ormonali, chirurgia laparoscopica e quando si persegue la ricerca di una gravidanza, tecniche di riproduzione assistita, eventualmente combinate tra loro, scegliendo in base al quadro clinico e al target prevalente richiesto dalla paziente [7]. Di conseguenza, il trattamento dovrà essere personalizzato, utilizzando il metodo meno invasivo, meno costoso e più efficace possibile, associato a minimi rischi per la salute della donna.

Il trattamento chirurgico è tuttora considerato il gold-standard per la diagnosi e la terapia di questa malattia perché, oltre alla diagnosi istologica, permette la diretta localizzazione e conseguente escissione delle lesioni con buona risoluzione della sintomatologia dolorosa e aumento della funzionalità riproduttiva [8]. Tuttavia non bisogna prescindere dai possibili rischi e complicanze conseguenti a una procedura invasiva, pertanto il trattamento medico va considerato una valida alternativa alla chirurgia, in particolare la sua principale applicazione risulta essere la terapia adiuvante a lungo termine dopo chirurgia e il trattamento delle recidive [9].

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sul concetto che il tessuto endometriale ectopico è modulato dagli ormoni sessuali, pertanto la strategia terapeutica da utilizzare è quella mirata a creare un clima ormonale ipoestrogenico, atto a ridurre il trofismo delle lesioni endometriosiche e a indurre una pseudo-deciduallizzazione del tessuto ectopico [10].

L'approccio medico dell'endometriosi si basa sull'uso combinato di farmaci antiinfiammatori e terapie ormonali quali i contraccettivi orali estro-progestinici, danazolo per os, analoghi del GnRH e progestinici per os.

Più recentemente, altre opzioni terapeutiche mediche si basano sugli stessi principi ma utilizzano anche nuovi meccanismi d'azione o nuove vie di somministrazione [10]: modulatori dei recettori per il progesterone (SPRMs), progestinici per os e per uso locale quale levonorgestrel intrauterino e danazolo intrauterino o vaginale, inibitori dell'aromatasi e inibitori selettivi dell'enzima COX2. Infine, in accordo con le più recenti acquisizioni sulla patogenesi della malattia, sono in corso di studio nuovi agenti immunomodulatori, anti-angiogenetici, anti-infiammatori, antiproliferativi e pro-apoptotici per il trattamento a lungo termine della malattia [11].

LA NOVITÀ TRA I PROGESTINICI: IL DIENOGEST

Iprogestinici, per os, per via parenterale, intrauterini o impiantabili, come sappiamo, sono utilizzati ormai da decenni nel trattamento dell'endometriosi, benché per molti di questi agenti non vi siano evidenze di supporto provenienti da trials clinici randomizzati. Per molti composti mancano i dati relativi al rapporto dose-efficacia ottimale del singolo farmaco, così come dati sul confronto tra i diversi tipi di progestinici presenti in commercio [12].

All'interno di questa classe farmacologica, si inserisce il Dienogest, un derivato che combina le proprietà farmacologiche

dei 19-nortestosterone-derivati con quelle dei derivati del progesterone naturale, permettendo così un'elevata selettività per i recettori del progesterone e un potente effetto progestogenico sull'endometrio. Diversamente però dagli altri composti della classe 19-nortestosterone-derivati, dienogest non presenta effetti androgenici, anzi ha benefiche proprietà anti-androgeniche, tipiche dei derivati del progesterone, alle quali associa minimi cambiamenti nei livelli sierici di lipidi e carboidrati, con ridotto impatto metabolico sull'organismo [13-14].

Attualmente, l'utilizzo di questo farmaco, somministrato per via orale, è approvato per la terapia medica dell'endometriosi in Europa, Giappone e Australia e la sua efficacia in questo campo è nota dal 1987, ove dimostrò effetti positivi già in uno studio tedesco di Fase II nel quale fu in grado di produrre un miglioramento dei sintomi in oltre i ¾ delle pazienti e la completa regressione delle lesioni endometriosiche nei 2/3 circa delle pazienti, con il riscontro di scarsi effetti collaterali [15].

Si ritiene che l'efficacia nel trattamento dell'endometriosi dipenda dalla capacità del farmaco di creare un ambiente endocrino ipoestrogenico e iperprogestogenico, che all'inizio causa la deciduallizzazione del tessuto endometriale ectopico e, successivamente, se il trattamento viene prolungato, l'atrofia delle lesioni. Il dienogest è in grado di inibire la salita dei livelli di estradiolo, mediante l'inibizione della crescita dei follicoli ovarici e quindi di ridurre modicamente la produzione ovarica di estrogeni e, al dosaggio $\geq 2\text{mg/die}$, inibisce completamente l'ovulazione in pazienti con normali cicli ovulatori [16]. Tuttavia, il farmaco in monoterapia, a tale dosaggio non è stato studiato per la sua efficacia contraccettiva, pertanto, al momento, devono essere sempre associati in corso di trattamento con dienogest dei metodi contraccettivi non ormonali [16].

In studi su modelli animali, il dienogest ha inoltre dimostrato effetti antiproliferativi sulle cellule endometriali, mediante un'azione indipendente dai recettori del progesterone, un effetto antiinfiammatorio, attraverso un meccanismo indiretto di modificazione dei markers pro-infiammatori, sia in esperimenti in vitro che in vivo e, infine, ha presentato un ulteriore potenziale meccanismo d'azione che riguarda l'inibizione del fenomeno di angiogenesi, che rappresenta un fase essenziale nello sviluppo delle lesioni endometriosiche [17-18](Fig. 1).

Dal punto di vista farmacocinetico, questo composto risulta pressoché interamente assorbito dopo somministrazione orale, con un assorbimento rapido e un picco di concentrazione sierica già dopo 1,5 ore dall'assunzione; viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, con una breve emivita di circa 10 ore, che assicura bassi rischi di accumulo in circolo, dopo somministrazioni orali ripetute [16].

Il dienogest, come gli altri progestinici, se usato in continua provoca atrofia endometriale e quindi nella maggior parte delle pazienti si associa a diversi possibili pattern di sanguinamento uterino anomalo, tra cui spotting, metrorragie e persino amenorrea [19-21]; tuttavia, in diversi trial clinici, i sanguinamenti uterini non vengono riportati come eventi avversi di elevata incidenza. In particolare, gli effetti collaterali, considerati "comuni", cioè nell'ordine di frequenza superiore all'1% ma inferiore al 10%, sono in ordine decrescente: cefalea, acne, nausea, incremento ponderale, tensione mammaria, umore depresso, flatulenza, sintomi vasomotori, sanguinamenti uterini e vaginali, etc. [19]. Proprio per quest'ultimo evento collaterale, solo

lo 0.4% delle donne ha sospeso l'assunzione di dienogest per la comparsa di sanguinamenti anomali [19].

Le principali controindicazioni al trattamento con questo farmaco riguardano casi di trombo-embolismo venoso, anamnesi patologica recente o remota per malattie cardiovascolari, diabete associato a complicanze cardio-vascolari, epatocarcinomi o malattie epatiche gravi recenti o passate, tumori ormonodipendenti e sanguinamenti vaginali misconosciuti [20].

STUDI CLINICI SU DIENOGEST

Per valutare la possibilità di un trattamento a lungo termine con dienogest, in letteratura sono presenti diversi studi clinici che forniscono informazioni utili riguardanti la dose ottimale, l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco, anche mettendolo a confronto con altre terapie impiegate per tale scopo.

Relativamente alla dose ottimale di dienogest, uno studio europeo, randomizzato, multicentrico, della durata di 24 settimane, ha confrontato efficacia e sicurezza di 3 possibili dosaggi (1, 2 e 4 mg/die) in pazienti con endometriosi di I°-III° stadio, concludendo che 2 mg/die sono il dosaggio ottimale per il trattamento dell'endometriosi, in quanto ben tollerati e gravati da un minor tasso di effetti collaterali, in particolare i sanguinamenti uterini anomali, rispetto alla dose di 4 mg/die [14]. Questi dati sono confermati anche da uno studio multicentrico, a doppio-cieco, che ha messo a confronto gli stessi dosaggi, per la stessa durata di trattamento (24 settimane) in 183 donne con endometriosi. Le dosi di 2 e 4 mg/die sono equivalenti in termini di miglioramento soggettivo dei sintomi ma i 2 mg/die, rispetto a un dosaggio superiore, potenzialmente risultano meno dannosi sulla densità minerale ossea, perché riducono i livelli sierici di estradiolo di quel tanto necessario per inibire la crescita del focolaio endometriosico, senza però indurre una condizione di ipoestrogenismo sistemico, dannosa per l'osso,

specie in previsione di un trattamento a lungo termine [22,23]. L'efficacia di dienogest 2 mg/die è stata studiata anche nei confronti del placebo, in uno studio multicentrico, randomizzato a doppio-cieco, svolto per 12 settimane, su 198 pazienti, di età compresa tra i 18 e 45 anni, con diagnosi, laparoscopicamente confermata, di endometriosi dal I° al IV° stadio: dienogest, rispetto al placebo, ha dimostrato di poter indurre un calo statisticamente significativo dell'entità dei sintomi dolorosi, valutati attraverso la scala analogica visiva del dolore (VAS-scale) [24]. A integrazione di questo primo studio, il gruppo di ricerca dell'Università di Siena del Prof. Petraglia, ha partecipato a uno studio multicentrico (Germania, Ucraina e Italia) di estensione del braccio singolo di trattamento con dienogest, della durata ulteriore di 52 settimane, a cui si aggiungono altre 24 settimane di follow-up senza trattamento, per un totale di 90 settimane complessive di durata dello studio [25]. Dai dati emerge la capacità di dienogest di ridurre progressivamente il dolore pelvico cronico durante le settimane (complessive 64) di somministrazione, ma soprattutto questo effetto benefico sembra persistere per almeno altre 24 settimane dalla sospensione del trattamento, a dimostrazione che questo farmaco è adatto a trattamenti a lungo termine e mantiene i suoi benefici oltre il periodo di trattamento con il farmaco. Questo effetto sarebbe da ricondurre alla riduzione quantitativa delle lesioni endometriosiche, che si verifica in corso di terapia, ma ulteriori spiegazioni dell'evento andrebbero ricondotte ai multipli meccanismi d'azione del farmaco, tra cui la ridotta crescita, proliferazione e neo-angiogenesi delle lesioni, così come agli effetti antiinfiammatori indotti dal dienogest. Questo studio, per la sua durata, ha inoltre permesso una valutazione approfondita dei sanguinamenti uterini in corso di dienogest, considerati il principale effetto collaterale del farmaco. Il dienogest è infatti associato ad una desincronizzazione dei fenomeni di sanguinamento uterino nel breve-termine, ma si dimostra in grado



Figura 1

di ridurre progressivamente l'entità e la frequenza degli episodi di sanguinamento, con il prolungarsi del tempo di trattamento. Nei confronti degli altri farmaci utilizzati nella terapia dell'endometriosi, Dienogest è stato confrontato con gli agonisti del GnRH: in uno studio europeo [26] randomizzato, su 252 pazienti per 24 settimane, si è valutato dienogest 2 mg/die rispetto a Leuprolide acetato, al dosaggio standard di 3,75 mg im ogni 28 giorni, osservando che i due farmaci sono equivalenti nel ridurre il dolore pelvico associato ad endometriosi ma il dienogest, rispetto al GnRH agonista, presenta una minor incidenza di sintomi vasomotori e un minor impatto sul metabolismo osseo, con un minimo cambiamento della BMD (Bone Mineral Density). Analoghi risultati sono emersi nei confronti della Triptorelina al dosaggio di 3,75 mg im ogni 4 settimane, in un trial randomizzato multicentrico su 142 donne con endometriosi di II°-IV° stadio, utilizzando entrambi i farmaci nel trattamento post-chirurgico [27]. La sintomatologia vasomotoria, indotta dall'ipoestrogenismo, prevale nelle pazienti trattate con GnRH agonista, rispetto agli episodi di sanguinamento uterino, tipici del gruppo trattato con il dienogest (61.6% vs. 25.4%). Infine, un terzo studio comparativo [28] della durata di 24 settimane, multicentrico, randomizzato a doppio-cieco, ha messo a confronto dienogest 2 mg/die con buserelina acetato 300 microgr. 3 volte/die per via intranasale: i due farmaci mostrano ugual efficacia nel ridurre i sintomi e le dimensioni delle lesioni, confermate laparoscopicamente, ma si evidenzia un trend di maggior miglioramento dei sintomi e della qualità della vita nel gruppo trattato con dienogest.

CONCLUSIONI

Il management dell'endometriosi nel lungo periodo è un importante obiettivo clinico per lo specialista ginecologo poiché la sintomatologia dolorosa e il peggioramento della qualità della vita nelle pazienti con endometriosi possono persistere o addirittura incrementare in assenza di un'efficace

trattamento, considerato anche l'alto tasso di ricorrenza della malattia, dopo terapia chirurgica.

L'efficacia e la sicurezza di dienogest nel lungo periodo sono state messe in evidenza in studi su larga scala, di durata pari o superiore ad un anno e con un periodo di follow-up libero da trattamento, come nello studio di Petraglia et al [25], mimando perciò una possibile tipologia di trattamento della paziente affetta da endometriosi; questi risultati sono stati ulteriormente confermati dallo studio di Momoeda et al. [29] condotto per 52 settimane, il quale rivela come solo il 5,2% delle donne partecipanti (7 casi su 135 pazienti) ha abbandonato il trattamento per gli effetti collaterali del dienogest; l'incidenza di effetti collaterali inoltre è risultata identica tra le prime 24 settimane dello studio e le ultime 24, concludendo che non si aggiungono ulteriori problematiche, prolungando la durata del trattamento. Anche in questo studio, gli episodi metrorragici si dimostrano eventi collaterali di elevata incidenza ma viene confermato come il prolungamento del trattamento si accompagna con la riduzione nel numero dei giorni e dell'intensità del sanguinamento uterino. Infine, per quanto riguarda la densità ossea, il protrarsi dei tempi di trattamento non si traduce in un aumento del rischio cumulativo di riduzione di massa ossea, perché la valutazione dei markers del metabolismo osseo non ha rivelato cambiamenti nei livelli di questi markers, fatta eccezione per un lieve incremento dei livelli sierici di osteocalcina, ritenuto marcatore di formazione del tessuto osseo.

Possiamo pertanto concludere che gli studi a lungo-termine su dienogest hanno messo in luce un profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di questo farmaco nel lungo periodo. La compliance al farmaco può essere inoltre aumentata se si avverte la paziente, prima dell'inizio della terapia, dei possibili e controllabili effetti relativamente alla probabilità di perdite mestruali abbondanti, considerando la pronta efficacia del farmaco nel controllo dei sintomi e l'impatto favorevole della terapia sulla qualità della vita della paziente affetta da endometriosi.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Ozkan S, Murk W, Arici A " Endometriosis and infertility, epidemiology and evidence-based Treatments" Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008 1127:92-100
2. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis – a 15 years follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(8):914-919
3. Cramer D.W. & Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis Ann N Y Acad Sci. 2002 Mar;955:11-22
4. Verkauf B.S. Incidence, symptoms and signs of endometriosis in fertile and infertile women. J. Fla. Med. Assoc. 1987 74: 671-675
5. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: Recommendations from an international consensus workshop. Reprod Sci. 2009;16(4):335-346
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(10):2698-2704
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (Green-top guideline no. 24). 2006 [online] Available from URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT24InvestigationEndometriosis2006.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
8. Rodgers AK, Falcone T Treatment strategies for endometriosis Expert Opin Pharmacother. 2008 Feb; 9 (2): 243-255
9. Vignali M, D'Amico C, Busacca M. Endometriosi: trattamenti attuali e nuovi orizzonti terapeutici. Boll Ginecol Endocrinol 2009, 3: 1-20
10. Luisi S, Calonaci F, Razzi S, Battista R, Lazzeri L, Mazzini M, Petraglia F. Novità in tema di trattamenti medici dell'endometriosi. Boll Ginecol Endocrinol 2007 1: 9-15

11. Luisi S, Ciani V, Pinzauti S, Tosti C, Lazzeri L, Razzi S, Zupi E, Petraglia F Non-hormonal targets for the medical treatment of endometriosis. *Journal of Endometriosis* 2012; 4(2): 85-92
12. Schindler A.E Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* 2011; 3 175-184
13. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth V.B Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23): 2826-2831
14. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO 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.* 2010; 108(1):21-25
15. Kohler G, Goretzlehner G, Amon I. Therapy of endometriosis with Dienogest (in German). *Zentralbl Gynakol* 1987; 109(12):795-801
16. McCormack P.L. Dienogest, A review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010; 70(16):2073-2088
17. Mueck A.O What makes dienogest a unique progestogen for treatment of endometriosis? *Gynaecol Forum.* 2010; 15(2):18-23
18. Tatsumi H, Kitawaki J, Tanaka K, Hosoda T, Honjo H. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by endothelial cells compared with other synthetic progestins. *Maturitas* 2002;42(4):287-294
19. Medicines evaluation Board (Netherlands). Public assessment report of the Medicines evaluation board in the Netherlands: Vianne (Dienogest), tablets, 2mg. 2010 Mar [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
20. Medicines evaluation Board (Netherlands). Vianne (dienogest 2mg tablet): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/IBteksten/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
21. Irahara M, Harada T, Momoeda M et al. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007; 6(4): 223-228
22. Momoeda M, Taketani Y. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *JPN Pharmacol Ther.* 2007; 35:769-783
23. Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 740-745
24. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(2): 193-198
25. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:167-173
26. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010; 25(3): 633-641
27. Cosson M, Quarleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77(4): 684-692
28. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis- a randomized, double-blind, multicenter, controlled-trial. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 675-681
29. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Takeshi A, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis *J Obstet Gynaecol Res* 2009 6; 1069-1076

Ipertensione e Terapia Ormonale sostitutiva

Marianna Cannoletta, Angelo Cagnacci
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} L'ipertensione è un importante fattore di rischio, modificabile, per lo sviluppo di patologia cardiovascolare. I livelli pressori tendono ad aumentare con l'età, e nelle donne in particolar modo dalla perimenopausa, facendo supporre che la carenza di estrogeni possa essere responsabile di tale cambiamento, anche se non tutti gli studi sono concordi in tal senso.

Sono numerosi i meccanismi che modulano la pressione arteriosa, e che vedono l'azione diretta degli ormoni sessuali. Gli estrogeni hanno recettori a livello endoteliale attraverso i quali determinano vasodilatazione endoteliale e la produzione di ossido nitrico. Inoltre agiscono anche a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Anche il progesterone ha recettori a livello endoteliale e può incidere sulla modulazione pressoria.

Sono discordanti gli studi sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva sulla pressione arteriosa, questo a causa della non omogeneità dei gruppi valutati e della varietà di molecole utilizzate. Infatti, per quello che riguarda il progesterone, i diversi tipi di molecola possono aumentare o antagonizzare gli effetti degli estrogeni. Buoni risultati sono stati ottenuti con il drospirenone. Per quello che riguarda gli estrogeni, a parte, i dati negativi ottenuti dai grossi trials americani, viene descritto un effetto positivo sulla riduzione della pressione arteriosa sia per quello che riguarda la terapia orale che transdermica.

Per questo motivo, si può affermare che la corretta scelta della combinazione estroprogestinica possa essere una valida alternativa per la prevenzione di malattia cardiovascolare attraverso la modulazione della pressione arteriosa.

{ENG} Hypertension is an important, modifiable, cardiovascular risk factor. Blood pressure values grow up with age, especially during menopausal transition, this probably because of estrogens deficiency, even if not all the studies agree that estrogens lack is a cause of hypertension.

Estrogens receptors are present on endothelial cells and cause vasodilation and nitric oxide production. They also interact in renin-angiotensin system. Also progesterone has receptors on endothelial cells and can control blood pressure values.

There are many studies trying to define the relationship between hormone replacement therapy and hypertension, but they are discordant on results because the population is not homogeneous in the different studies and because there are too many varieties of molecules used. Progesterone can have estrogenic or anti-estrogenic effects and can have different effects on blood pressure. There are many studies about the positive effect of drospirenone on hypertension. Even if there are clinical trial describing a negative effect of estrogen on blood pressure, there are also many studies describing an anti-hypertensive effect of transdermal and oral estrogen therapy.

For this reason it can be asserted that the correct choice of estroprogestinic combination can be used to prevent cardiovascular disease, through anti-hypertensive action.

INTRODUZIONE

Si definisce ipertensione uno stato costante, e non occasionale, in cui la pressione arteriosa è elevata rispetto a standard fisiologici considerati normali. L'aggettivo costante è fondamentale, poiché durante la giornata la pressione può subire delle variazioni transitorie legate a numerosi fattori. Fisiologicamente, la pressione arteriosa ha un andamento circadiano in seguito al quale raggiunge un picco fisiologico al mattino per calare e raggiungere un minimo tra le due e le quattro del mattino. Nei soggetti sani esiste un decremento della pressione arteriosa del 10% tra giorno e notte (soggetti dippers) mentre esistono soggetti in cui questa fisiologica

diminuzione non si verifica (soggetti non dippers) e che sono a maggior rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [1].

Esistono anche variazioni della pressione arteriosa legate agli stati d'animo (stress, ansia, etc) o all'esercizio fisico, che sono transitori e non pericolosi. In alcuni casi, tuttavia, lo stress psichico influisce a tal punto sulla comparsa dell'ipertensione da essere considerato il principale fattore causale.

La pressione arteriosa tende a crescere lentamente con il procedere dell'età; la diastolica aumenta prevalentemente nei soggetti giovani, mentre in età adulta, dopo i 50 anni, è l'aumento della sistolica a essere più marcato e diventare il maggior fattore di rischio cardiovascolare [2]. Secondo alcuni autori le ar-

terie iniziano a subire i primi lievi danni a pressioni superiori a 115/75 mmHg. Si distinguono due tipi d'ipertensione arteriosa, una detta "essenziale" e un'altra denominata "secondaria".

» Ipertensione essenziale: interessa circa il 95% dei soggetti adulti o anziani ipertesi. È la forma idiopatica e multifattoriale.

» Ipertensione secondaria: rientrano in tale definizione tutte quelle forme d'ipertensione secondarie a patologie ben definite, come le malattie renali o cardiache. Rappresenta soltanto il 5% dei casi.

Le varie organizzazioni internazionali hanno cercato di definire dei range di pressione arteriosa.

Normalmente agli esordi l'ipertensione è del tutto asintomatica, e la sua diagnosi è occasionale. Fortunatamente le conseguenze dell'ipertensione non sono immediate ma insorgono dopo qualche anno dalla sua comparsa e sono, ovviamente, correlate al grado. Si stima che i danni sul sistema cardiocircolatorio si possano manifestare all'incirca dopo dieci anni, mentre quelli relativi al sistema vascolare cerebrale, insorgono generalmente dopo 20 anni dall'inizio della patologia.

Dalla World Health Statistics del 2012 emerge che l'aumento della pressione arteriosa provoca il 51% delle morti per ictus e 45% di morti legate a patologia coronarica. In Italia l'ipertensione è responsabile del 48.4% delle morti nelle donne e 38.7% negli uomini [3].

Si prevede inoltre che tra il 2000 e il 2025 la prevalenza mondiale di soggetti ipertesi aumenterà del 9% per gli uomini e del 13% per le donne; questo fenomeno appare probabilmente legato alla maggiore età della popolazione in generale e alla maggiore aspettativa di vita delle donne rispetto agli uomini [4].

MECCANISMI ALLA BASE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

- » Fattori genetici e ambientali
- » Iperattività del sistema nervoso simpatico
- » Iperattività del sistema renina angiotensina aldosterone
- » Disfunzione endoteliale
- » Eccessivo apporto di sodio
- » Alterazione della membrana cellulare

La pressione arteriosa è data dal prodotto tra la gittata cardiaca e le resistenze periferiche totali. Per determinare un innalzamento della pressione arteriosa ci devono essere dei meccanismi che portano a un aumento delle resistenze periferiche, della portata cardiaca o di entrambe. Per determinare un aumento delle resistenze periferiche, si deve verificare una vasocostrizione, che è controllata dal sistema nervoso simpatico, che controlla la contrattilità e la frequenza cardiaca, e dal sistema RAAS (renina angiotensina aldosterone), a sua volta regolato anche dal sistema nervoso simpatico, che stimola il rilascio di renina.

Nella regolazione della pressione le risposte più veloci sono indubbiamente esercitate dall'attivazione del sistema nervoso. La risposta a medio termine è di natura ormonale (RAAS) mentre quella a lungo termine prevede un coinvolgimento renale.

Il sistema nervoso simpatico presenta una serie di recettori: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . I recettori β (in particolare i β_1) provocano va-

Tabella 1. Definizione di ipertensione secondo FOMS e Linee Guida Europee

Classificazione della PA	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Ottima	120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Iperensione stadio I	140-159	90-99
Iperensione stadio II	160-179	100-109
Iperensione stadio III	>180	>110
Iperensione sistolica isolata	>140	<90

socostrizione periferica, e a livello cardiaco hanno un effetto inotropo, cronotropo e dromotropo. Tali recettori a livello della iuxtaglomerulare del rene provocano rilascio di renina. I recettori alfa adrenergici, situati nei vasi viscerali e cutanei, stimolati (soprattutto noradrenalina) determinano vasocostrizione, mentre i recettori beta2 determinano vasodilatazione a livello dei vasi muscolari e coronarici.

Nel sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'apparato iuxtaglomerulare contribuisce alla regolazione del volume circolante e della pressione arteriosa. La renina, enzima proteolitico sintetizzato nei granuli delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare, catalizza la conversione della proteina angiotensinogeno in angiotensina I. Questo prodotto inattivo è a sua volta trasformato da un enzima di conversione, presente soprattutto nei polmoni ma anche nel rene e nel cervello, in angiotensina II, che è un potente vasocostrittore e fattore di stimolo per il rilascio di aldosterone. È presente in circolo anche il des-ASP eptapeptide (angiotensina III), attivo quanto l'angiotensina II nella stimolazione del rilascio di aldosterone, che regola la natriemia, e indirettamente la portata cardiaca, ma molto meno attivo come agente vasocostrittore.

L'angiotensina II, attraverso i recettori AT₁, agisce nella regolazione della pressione arteriosa attraverso l'azione diretta sul SNC con stimolazione simpatica e sul centro della sete, liberazione di adrenalina dalla midollare del surrene, azione antinatriuretica diretta. Inoltre essa inattiva l'ossido nitrico (NO), potente vasodilatatore endoteliale, e aumenta l'anione superossido aumentando l'ossidazione delle LDL. Inoltre aumenta l'espressione dei growth factor con aumento della fibrosi vascolare, della proliferazione delle cellule muscolari lisce endoteliali e della loro migrazione. Il recettore AT₂ ha effetti opposti determinando vasodilatazione, natriuresi, antiproliferazione.

Il rene esercita anche un effetto anti-ipertensivo che si oppone alle attività delle angiotensine e dell'aldosterone: il sistema renina-angiotensina è controbilanciato, infatti, dal sistema callicreina-chinina che, in associazione con la prostaglandina PGE₂ induce vasodilatazione nel rene ed escrezione di sodio e di acqua.

Gli stimoli all'attivazione della callicreina sono l'aumento del volume plasmatico, l'angiotensina e l'aldosterone. Il ruolo del sistema callicreina-chinina è quindi quello di proteggere il rene dagli effetti vasocostrittori dell'angiotensina e di bilanciare gli effetti dell'angiotensina e dell'aldosterone sulla pressione arteriosa e sul volume plasmatico.

Un'altra causa d'ipertensione arteriosa può essere la presenza di una disfunzione endoteliale intesa come l'alterazione di uno

dei tanti meccanismi in cui è coinvolto l'endotelio. Le funzioni dell'endotelio sono svolte attraverso la produzione e il rilascio di molecole, come l'ossido nitrico (vasodilatatore) e l'endotelina (vasocostrittore).

L'ossido nitrico è prodotto a livello endoteliale partendo da una molecola di L-arginina grazie all'enzima CNOS (ossido nitrico sintetasi di tipo 1). È presente anche l'enzima INOS (ossido nitrico sintetasi inducibile o di tipo 2), la cui espressione è indotta in particolari condizioni. In caso d'ipertensione generalmente la cellula endoteliale perde la capacità di indurre l'espressione dell'INOS e quindi l'azione di CNOS risulta insufficiente con conseguente abbassamento dei livelli di NO. A livello vascolare NO è una molecola ad effetto paracrino che, tramite gradiente di concentrazione, agisce sulla cellula muscolare liscia. NO innesca nella cellula muscolare una via di trasduzione mediata dall'aumento di GMPc. Tale molecola provoca un riarrangiamento del citoscheletro e dell'apparato contrattile della cellula muscolare liscia che porta al rilassamento e alla vasodilatazione.

Generalmente la produzione di NO è indotta da meccanismi fisiologici come quello della bradichinina, molecola ad azione vasodilatatoria che stimola la cellula endoteliale a produrre NO. I pazienti con ipertensione hanno un deficit della bradichinina.

Le endoteline sono dei potenti vasocostrittori, prodotti dall'endotelio, che agiscono da intermediari dell'azione costringente dell'angiotensina di tipo 2; hanno azione sia autocrina sia paracrina e a oggi ne conosciamo 4 isoforme. Nell'ipertensione la più studiata e più importante è quella di tipo 1. L'azione dell'endotelina è mediata da 2 differenti tipi di recettori, A e B. Entrambe le classi di recettore sono espresse dalla muscolatura liscia. L'endotelina 1 è rilasciata nella porzione basale della cellula endoteliale che presenta recettore di tipo B ed è quindi in grado di rispondere all'endotelina da essa stessa prodotta. L'ossido nitrico è in grado di inibire il meccanismo di produzione dell'endotelina 1. In un soggetto che presenta un deficit nel meccanismo di produzione di NO, viene a mancare anche l'inibizione della secrezione di endotelina e il controllo della stessa con conseguente effetto di contrazione. L'endotelina, le-

gandosi al recettore A, provoca l'attivazione di proteine G che provocano liberazione di calcio e aumento della funzionalità contrattile.

L'aumento dell'espressione di endotelina 1 può essere attribuito anche all'aumento dei ROS (specie reattive dell'ossigeno), mentre l'inibizione può essere legata anche a prostacicline che contrastano l'effetto vasocostrittivo delle endoteline, e NO.

PECULIARITÀ NELLA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE DONNE

Studi della National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostrano come prima dei 45 anni i valori pressori siano più alti negli uomini rispetto alle donne, mentre tra i 45 e i 64 anni questa differenza si pareggi, e dopo quest'età diventi prevalente l'ipertensione nelle donne [5] (Figura 1).

È complesso dimostrare se l'ipertensione femminile dipenda dall'età, dallo stato ormonale, da variazioni del peso corporeo [6] (Figura 2). Nei numerosi studi cross sezionali e longitudinali sono stati pubblicati dati contrastanti in tal merito.

È complesso dimostrare se l'ipertensione femminile dipenda dall'età, dallo stato ormonale, da variazioni del peso corporeo [6] (Figura 2). Nei numerosi studi cross sezionali e longitudinali sono stati pubblicati dati contrastanti in tal merito.

Le modificazioni pressorie dopo la menopausa sembrano legate ai cambiamenti dei livelli circolanti di estrogeno e progesterone. Gli estrogeni hanno un effetto vasodilatatore, prevengono i processi di rimodellamento vascolare, inibiscono la risposta vascolare ai danni, abbassano il tono simpatico basale, intervengono sul sistema renina angiotensina aldosterone e sul sistema ossidoriduttivo. Ugualmente anche il progesterone sembra intervenire favorendo la vasodilatazione endotelio dipendente [7].

Da una parte esistono lavori, anche piuttosto vecchi, che sostengono che la pressione sanguigna, sia sistolica e diastolica, sia correlata allo stato ormonale, e i livelli pressori più bassi si abbiano in coincidenza con il picco di estrogeni [8]. In maniera indipendente dall'età o dal body mass index (BMI), la prevalenza dell'ipertensione sembra essere circa doppia nelle

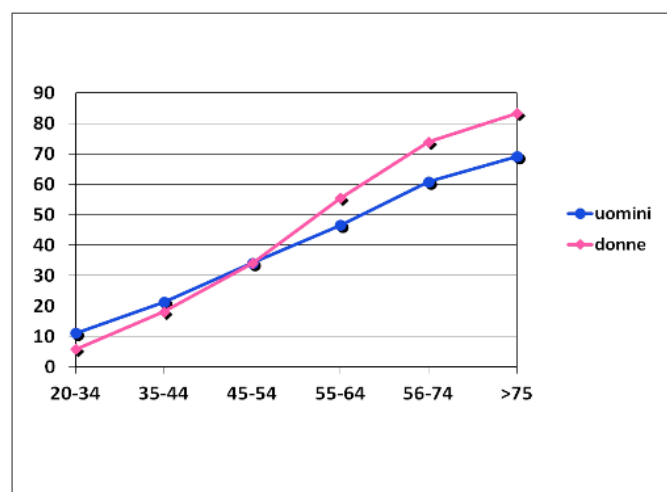


Figura 1- La prevalenza d'ipertensione di vario grado è del 74% nelle donne americane tra i 65 e 74 anni e dell'83% dopo i 75 anni. Modificato da Taddei et al, Climacteric 2009

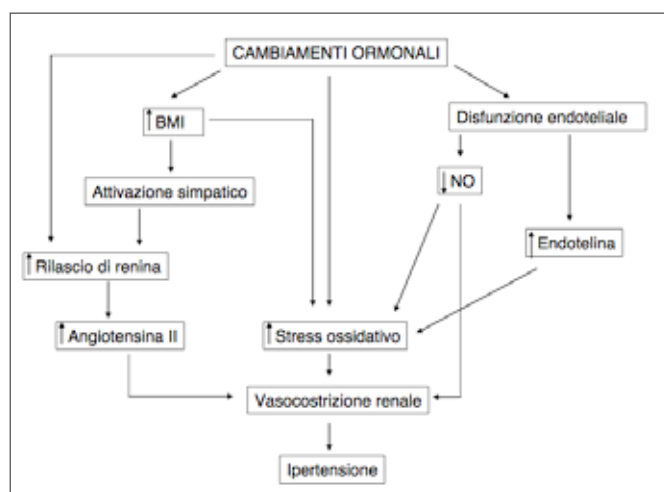


Figura 2 - Rapporto tra ormoni sessuali ed ipertensione. Modificato da Coleywright et al, 2008

donne in postmenopausa rispetto a quelle in premenopausa [9]. Il fatto che, confrontando donne in postmenopausa che assumevano o no terapia ormonale, l'aumento della pressione arteriosa fosse inferiore nel gruppo di donne trattate, faceva supporre che la carenza di estrogeni fosse un fattore di rischio nell'evoluzione dell'ipertensione femminile [10].

Dall'altra parte, ci sono studi che non riconoscono questa correlazione diretta. Uno studio epidemiologico, in cui erano state reclutate 525 donne in pre e post menopausa, ha dimostrato che i maggiori livelli di pressione sistolica nelle donne in postmenopausa, erano correlati all'età. Nello studio le donne erano state divise in tre gruppi in base allo stato ormonale: donne che entravano nello studio in età fertile per andare in menopausa durante il monitoraggio, donne che rimanevano in età fertile, e donne che erano già in menopausa. A distanza di sedici anni, tutti e tre i gruppi andavano incontro a un simile incremento pressorio [11]. Questo dato è stato confermato da un recente studio giapponese, condotto su oltre 22000 donne in menopausa fisiologica, dove non è stata riscontrata una correlazione tra ipertensione e stato menopausale, una volta che i risultati sono corretti per l'età delle pazienti e per il tempo dalla menopausa [12].

Il gruppo di Casiglia, nel 2008, dopo aver seguito per più di cinquant'anni oltre novemila soggetti, tra uomini e donne, di età compresa tra i 18 e 70 anni, conferma che le donne in postmenopausa hanno un peggior profilo pressorio e cardiovascolare, ma che quando i dati vengono riletti criticamente in relazione all'età, questa, e non la carenza di estrogeni, diventa la miglior candidata a spiegare tale fenomeno [13]. Tuttavia, un recente studio cross sezionale italiano, condotto su 22250 donne, mostra come lo stato menopausale si associa a un rischio circa doppio di sviluppare ipertensione nelle donne in postmenopausa [14].

Risultati simili si ottengono anche nello studio SIMONA (Study on Hypertension Prevalence in Menopause in the Italian population). Da questo studio condotto su 18000 donne italiane, tra i 46 e 59 anni, emerge un piccolo ma significativo aumento della pressione, sia sistolica che diastolica (3.4 e 3.1 mm Hg) tra le donne in menopausa, che risulta indipendente da età, BMI, fumo, utilizzo di contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva. Questo era più evidente nelle donne in menopausa di età più giovane, e potrebbe significare che nelle donne di età più adulta, l'ipertensione sia legata alla combinazione della carenza di estrogeni e all'invecchiamento stesso, e che quest'ultimo possa mascherare l'effetto negativo della carenza ormonale [15].

Bisogna ricordare che l'ipertensione rappresenta uno dei fattori che costituiscono la sindrome metabolica. L'aumento del grasso è associato ad aumento dei mediatori infiammatori, dello stress ossidativo, dell'attività del sistema simpatico che a sua volta stimola il rilascio di angiotensina II, al decremento della vasodilatazione [16].

I risultati di un gruppo italiano sottolineano come i parametri antropometrici, peso, BMI, circonferenza della vita e dei fianchi, vengano modificati durante la fase di transizione menopausale, e siano, quindi, influenzati dalle modificazioni ormonali perimenopausali [17]. Lo stesso gruppo ha recentemente dimostrato una correlazione diretta tra i sintomi menopausali, che sono un effetto diretto della carenza ormonale, e i fattori di

rischio cardiovascolari [18]. Durante la transizione menopausale, molte donne vanno incontro alla perdita di massa magra e aumento del tessuto adiposo, che tende a disporsi a livello addominale piuttosto che lungo i fianchi e le cosce [19]. Un recente articolo, che ha valutato 908 donne ungheresi, in età compresa tra i 45 e 54 anni, ha riferito all'aumento del grasso corporeo e non all'assetto ormonale, la causa dell'ipertensione postmenopausale [20].

POSSIBILE MECCANISMO DI REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA CON ESTROPROGESTINICI

L'estradolo interagisce con due distinte isoforme recettoriali, ER α ed ER β , distribuite in diversi tessuti ed espresse anche a livello cardiovascolare [21].

I recettori degli estrogeni (ER) appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari, che agiscono da fattori di trascrizione attivati da ligandi. Gli estrogeni si legano a recettori presenti nel citosol o nucleari, e formano complessi che stimolano la trascrizione e induzione dell'effetto genomico.

Sono stati descritti recettori per gli estrogeni a livello dell'endotelio, delle cellule muscolari lisce, e dell'avventizia. La diversa distribuzione tissutale delle due isoforme recettoriali suggerisce che ER α e ER β sia in grado di mediare funzioni biologiche distinte. Per esempio, ER α è l'isoforma più abbondante nell'ovaio, nella prostata, nella vescica, nel polmone, nel colon, nello stomaco, nel sistema nervoso centrale e nell'apparato cardiovascolare. Inoltre, all'interno di uno stesso tessuto, l'espressione di un sottotipo recettoriale può essere limitata a uno specifico tipo cellulare; per esempio, l'ovaio esprime entrambe le isoforme ma ER α è presente nelle cellule della teca, mentre ER β è localizzato sulle cellule della granulosa [22].

Le due isoforme recettoriali possono contribuire in modo diverso agli effetti complessivi degli estrogeni utilizzati in terapia. La maggior parte delle azioni protettive a livello cardiovascolare è, infatti, mediata dall'attivazione di ER α . L'attivazione di questo recettore promuove il processo di ri-endotelizzazione vascolare e inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce [23-24]; riduce la sintesi di LDL circolanti a livello epatico, aumentando invece quella delle HDL [25]; rallenta la progressione dell'aterosclerosi e attiva meccanismi di protezione da danni vascolari [26-28]; ha effetti anti-infiammatori a livello cerebrale [29]; regola la pressione arteriosa, stimolando la produzione di prostaciclina e NO [30-31]. ER β modula l'attività di ER α in diversi tessuti e spesso i due recettori mediano effetti contrastanti [32]. L'espressione di ER β è maggiore nelle donne con maggiore incidenza di patologia coronarica [33]. Nei ratti con delezione genetica di ER α , in caso d'ischemia, si perde il ruolo cardioprotettivo degli estrogeni [34-35]. A causa del diverso coinvolgimento delle due isoforme recettoriali nell'indurre protezione vascolare, sarebbe auspicabile un intervento farmacologico con agenti selettivi per ER α .

ESTROGENI E MODULAZIONE GENOMICA DELL'ENOS

A livello endoteliale, gli estrogeni intervengono nella modulazione, genomica e non genomica, dell'espressione e attività della NO sintasi endoteliale (eNOS), che attraverso la produzione di basse, ma biologicamente at-

tive, quantità di NO è un enzima chiave nella regolazione del tono vascolare; è implicato anche nei processi di angiogenesi, rimodellamento e adesione di leucociti e piastrine [36].

È stata evidenziata una forte correlazione tra i livelli di estrogeni endogeni e la produzione endoteliale di NO [36]. Infatti, a capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente, varia in modo parallelo alle fluttuazioni dei livelli plasmatici di estradiolo durante il ciclo mestruale, risultando maggiore durante la fase pre-ovulatoria in corrispondenza del picco plasmatico di estrogeni; al contrario, i livelli ormonali non modificano la risposta a vasodilatatori endotelio-indipendenti, come i composti donatori di NO [37-38]. La diminuzione dei livelli circolanti di estrogeni, che avviene in menopausa, oppure in seguito ad ovariectomia, è correlata a una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente [39-40]. In seguito alla terapia estrogenica, aumentano sia la concentrazione plasmatica di NO sia gli effetti dei vasodilatatori endotelio-dipendenti [41-42]. La capacità dell'estradiolo di aumentare la vasodilatazione endotelio-dipendente è parzialmente contrastata dall'associazione con alcuni progestinici. L'estradiolo è in grado di indurre vasodilatazione anche in vasi privi di endotelio, mediante l'attivazione dei canali del potassio calcio-dipendenti [43]; inoltre, a concentrazioni elevate, l'estradiolo inibisce i canali del calcio nelle cellule muscolari lisce, favorendo quindi il rilassamento vascolare [44]. Su strisce di endotelio di arteria coronarica di maiale gli estrogeni hanno un'azione vasodilatatoria, inibendo la contrazione provocata dalla prostaglandina F_{2α}. Stesso effetto, ma più blando si ottiene anche attraverso la somministrazione di progesterone naturale [45].

La carenza di estrogeni in animali ovariectomizzati porta a un aumento della produzione di anione superossido, mentre il trattamento in vivo con estrogeni è in grado di ridurre la produzione [46]; nelle donne in menopausa la carenza di estrogeni produce stress ossidativo [47]. A concentrazioni fisiologiche, l'estradiolo è in grado di inibire l'ossidazione delle LDL in vitro [48] e nelle donne in postmenopausa la somministrazione di estradiolo è in grado di ridurre l'ossidazione delle LDL sia in vitro che in vivo. Gran parte di queste azioni è stata attribuita alla modulazione dell'espressione genica della eNOS da parte degli estrogeni.

ESTROGENI E MODULAZIONE NON GENOMICA DELLA ENOS

La vasodilatazione NO-dipendente è stata osservata sia in vivo che in vitro anche in seguito all'esposizione acuta agli estrogeni con un meccanismo che, pur essendo mediato dall'attivazione dei recettori per gli estrogeni, determina l'aumento della biodisponibilità di NO a breve termine in tempi non compatibili con un aumento dell'attività trascrizionale.

I recettori responsabili degli effetti a breve termine degli estrogeni sarebbero localizzati nelle caveolae, piccole invaginazioni della membrana cellulare [49, 36], nelle quali ER alfa e beta sarebbero in grado di interagire con eNOS, inducendone la fosforilazione e l'attivazione tramite molteplici sistemi di trasduzione del segnale. In questa maniera inoltre, stimolano l'aumento della concentrazione di Ca²⁺ e promuovono l'associazione di heat shock proteins 90 e riducono la richiesta di Ca²⁺ [50].

LA MODULAZIONE DEL PROGESTERONE

Come già detto, il progesterone ha attività diverse grazie alla sua affinità recettoriale selettiva, e può intervenire nella produzione di NO. I progestinici hanno azione diversa a seconda delle caratteristiche della molecola.

I recettori per il progesterone sono stati identificati sull'endotelio e le cellule vascolari di aorta, sulla carotide interna, sulle coronarie dell'uomo [51]. L'attivazione di recettori per il progesterone media sia un effetto genomico, che non genomico (rapido).

Tra gli effetti genomici il progesterone ha un'azione anti-aterosclerotica e determina diminuzione di LDL ed aumento di HDL.

Tra gli effetti rapidi, stimola la produzione di ossido nitrico e un'azione vasodilatatoria a livello dei grossi vasi del ratto. Il progesterone ha sia attività vasocostrittiva che vasodilatatoria, a seconda della localizzazione del vaso e del livello di esposizione [51]. Ad esempio, attiva la produzione di NO e la vasodilatazione nelle coronarie canine, mentre antagonizza l'azione antiossidante degli estrogeni nei topi ovariectomizzati [52]. Per quello che riguarda i progestinici, invece, l'azione dipende dalla affinità con recettori e le caratteristiche della molecola di sintesi (estrogeniche, antiestrogeniche, androgeniche, antimineralcorticoide).

L'assunzione continua di medrossiprogesterone acetato (MPA) attenua l'aumento della sintesi di NO prodotto dalla somministrazione di estrogeni, mentre la somministrazione ciclica per 10 giorni, sembra non avere effetto [53, 42]. Anche per il noretisterone acetato (NETA) i dati sono discordanti, perché in alcuni studi esso sembra attenuare gli effetti degli estrogeni [54], mentre in altri condotti per oltre un anno, non ha effetti sulla secrezione di NO [55]. Inoltre attiva la COX e aumenta la produzione di PGI₂ [56]. La somministrazione orale e transdermica di NETA determina aumento di trombassano, agente vasocostrittore, rispetto alla prostaciclina, agente vasodilatante [57]. L'associazione di desogestrel ha un impatto neutro, come la somministrazione transdermica di medrossiprogesterone [58]. Il progesterone, a livelli fisiologici sembra inibire la secrezione di endotelina 1 [59] sull'aorta bovina, mentre la somministrazione sopraffisiologica, inibisce il rilascio endotelio dipendente, bloccando i canali del calcio sulle cellule muscolari vascolari [60]. Anche MPA e NETA non sono in grado di inibire la secrezione di endotelina [61].

AZIONE DEGLI ORMONI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Sono numerosi i meccanismi biochimici e fisiopatologici, e i distretti su cui possono agire gli ormoni nel regolare la pressione arteriosa.

Con l'età, sia negli uomini che nelle donne si assiste a un progressivo irrigidimento della parete delle arterie, e inspessimento della parete della carotide, che sono segni indiretti di danno aterosclerotico e, conseguentemente, fattori di rischio per la patologia cardiovascolare. Le grosse arterie, quindi, non sono in grado di espandersi, e in questa maniera aumentano i livelli di pressione sistolica, mentre i valori diastolici calano [16].

L'adesione dei leucociti all'endotelio vascolare e la loro migrazione nella tonaca intima sono tra i fattori principali che contribuiscono alla formazione della placca aterosclerotica in

seguito a un processo infiammatorio. Molte delle interazioni tra le molecole di adesione dei leucociti e i loro recettori endoteliali sono indotte dalle citochine pro-infiammatorie [23]. Anche la disfunzione endoteliale è un fattore di rischio cardiovascolare molto importante e può essere associato a ipertensione. Sono numerosi gli studi che dimostrano come la reattività vascolare sia peggiore nelle donne in postmenopausa rispetto agli uomini o le donne in età fertile [62-63], e la terapia con estrogeni migliora in maniera significativa la vasodilatazione endoteliale dipendente in donne in postmenopausa [64].

Sia la vasodilatazione indotta dagli estrogeni che la pressione arteriosa sono sensibili alle variazioni dei livelli di estradiolo circolante che si verificano durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa. La somministrazione acuta in vivo e in vitro di estrogeni induce rilassamento vascolare sia nei modelli animali che nelle donne [65-67].

È stato verificato che, nelle donne in postmenopausa nelle quali si sia già instaurato un danno endoteliale, non si osservano gli effetti benefici sulle cellule della parete vascolare (teede), mentre nelle donne più giovani, o comunque che iniziano terapia in epoca precoce della menopausa, l'effetto protettivo dovrebbe essere mantenuto [68].

Anche il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che controlla la pressione modulando le resistenze periferiche e il volume ematico, è a sua volta influenzato dagli ormoni sessuali, come dimostrato dalle fluttuazioni che subisce la secrezione di angiotensina e aldosterone durante le varie fasi del ciclo mestruale [6].

In postmenopausa si assiste all'aumento dell'attività della renina plasmatica, e alla conversione periferica dell'angiotensina I a II, che agisce a livello cardiovascolare come attivante cardiaco aumentando la forza della contrazione e la frequenza dei battiti e le resistenze periferiche. Inoltre, stimola la produzione di aldosterone a livello della corteccia surrenale e di adrenalina a livello della midollare, e di noradrenalina da parte delle terminazioni simpatiche. Gli estrogeni da una parte stimolano la produzione di angiotensinogeno e renina e angiotensina I, ma dall'altra parte inibiscono l'enzima per la conversione ad angiotensina II, e inibiscono l'espressione e sensibilità dei recettori per angiotensina II, per questo, non determinano aumenti pressori [71-72]. Secondo altri studi, nelle donne in postmenopausa, la somministrazione di estrogeni esogeni porta a una diminuzione dei livelli plasmatici di renina e dell'enzima di conversione dell'angiotensina [73]; inoltre, l'estradiolo inibisce in vivo e in vitro la produzione di endotelina-1 stimolata da angiotensina II [59-74]. Infine, l'estradiolo e altri composti ad attività estrogenica sono in grado di ridurre l'espressione dei recettori AT1 per l'angiotensina II [75], quindi, in generale, inibiscono l'espressione e l'attività di proteine che inducono vasocostrizione.

Come gli estrogeni, anche il progesterone sembra implicato nel controllo del sistema renina-angiotensina, e già dal 1974, Crane e Harris hanno studiato l'effetto di vari progestinici (MPA, clormadinone, noretindrone) associati a estrogeni coniugati equini ed estradiolo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Da tali dati emerge come i CEE aumentino i livelli di aldosterone, mentre il progesterone, non i progestinici di sintesi, abbia un ruolo inibente [76]. E, successivamente, anche Oelkers descrive un effetto antagonista del progesterone, così come la

somministrazione transdermica di estrogeno, sull'aldosterone [69]. Dall'altra parte, il progesterone contribuisce all'aumento della sintesi di aldosterone in fase luteale, indipendentemente dal sistema renina-angiotensina, e sembra intervenire nello sviluppo della salt-sensitivity attraverso la vasodilatazione renale, riducendo l'effetto di angiotensina II e aumentando la filtrazione glomerulare [77]. Rosano e Fini suggeriscono che i vari progestinici possano avere un importante effetto protettivo sul sistema vascolare, che si associa all'effetto dell'estrogeno, e che le diverse somministrazioni estroprogestiniche possano avere effetti diversi sulla pressione arteriosa [78].

Una delle conseguenze della disregolazione del sistema renina-angiotensina è l'aumento della sensibilità all'introduzione di sale, che deriva in parte dall'alterata vasodilatazione renale, e che peggiora dopo la menopausa. La salt sensitivity è un fattore di rischio aggiuntivo per patologia cardiovascolare ed è caratterizzato da un incremento pressorio associato ad assunzione di sale. Aumenta con l'età in entrambi i sessi, ed è associata ad alterata funzione vasodilatatoria, minore biodisponibilità di ossido nitrico, aumentata vasocostrizione legata all'angiotensina II. Nelle donne fertili si osserva un maggior controllo sulla sensibilità al sale, in fase follicolare, piuttosto che in fase luteale [77] o in menopausa. Inoltre, in donne sottoposte a isteroannessectomia, quindi prive di secrezione estrogenica, aumenta la salt-sensitivity [79]. L'utilizzo di estrogeni transdermici migliora la pressione arteriosa, inibendo la salt sensitivity [81].

Il sistema simpatico controlla i livelli di pressione arteriosa, e la sua attività aumenta con l'età, sia negli uomini sia nelle donne. Questo effetto può essere amplificato dall'obesità che si riscontra maggiormente in postmenopausa, e può essere anche legato all'azione diretta degli estrogeni sui recettori nell'area del sistema nervoso centrale deputata all'attivazione del simpatico e alla modulazione della pressione. Ed è stato dimostrato che la terapia estrogenica transdermica è in grado di ridurre l'attività del sistema nervoso simpatico [81].

Inoltre in menopausa si assiste a un incremento dei radicali liberi, dello stress ossidativo dei livelli di endotelina, mentre calano i livelli di ossido nitrico, e maggiore è il tempo dalla menopausa, maggiore è lo stress ossidativo [82-83], anche se tale effetto della mancanza ormonale, però non può essere disgiunto dall'effetto dell'età. Gli estrogeni endogeni sono ottimi antiossidanti, perché diminuiscono lo stress ossidativo spostando la reazione verso gli antiossidanti (sowers, martin), e aumentando l'ossido nitrico disponibile.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Esiste una quantità enorme di studi riguardo agli effetti della terapia ormonale sulla pressione arteriosa, e i dati sono discordanti, probabilmente a causa del tipo di popolazione studiata, del metodo di misurazione della pressione stessa, della raccolta dei dati, del preparato, della via di somministrazione [84].

DONNE NORMOTESE

A- ESTROGENI ORALI (TABELLA 2)

Lo studio Rancho Bernardo, condotto tra 1992 e 1996 su oltre mille donne, cui era somministrata terapia ormonale sostitutiva, dimostra una diminuzione della pressione arteriosa, che si mantiene soprattutto nelle donne che assumono

terapia per oltre dieci anni, con miglioramento della filtrazione glomerulare [85].

Lo studio EPAT (the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) è stato condotto su 222 donne sane trattate con estradiolo micronizzato (1mg) o placebo, sia ipertese che normotese. L'estradiolo non ha influenzato la pressione arteriosa né nelle donne normotese, né nelle ipertese. L'effetto del trattamento sulla pressione sistolica risulta essere età dipendente, con un incremento della pressione nelle donne giovani, ed effetto opposto nelle donne più anziane. Si assisteva, inoltre, a una significativa diminuzione della pressione diastolica nelle donne normotese, sia trattate con estrogeni, che non, mentre non si assisteva a modificazioni nelle donne ipertese [86].

Dal braccio con soli estrogeni del WHI (Women's Health Initiative), nel quale erano state arruolate oltre diecimila donne

tra i 50 e 79 anni, isterectomizzate e trattate con 0.625mg di CEE, si assiste a un piccolo, ma non significativo aumento della pressione arteriosa sistolica (1.1 mmHg all'anno) ma non della diastolica [87].

B1- ESTROPROGESTINICI ORALI (TABELLA 3)

Lo studio CORA (coronary risk factors for atherosclerosis in women) ha valutato vari parametri, tra cui pressione, livelli di colesterolo, peso, rapporto vita fianchi, resistenza all'insulina, diabete, abitudine al fumo per verificare l'impatto della terapia ormonale sul rischio cardiovascolare in donne che avevano già avuto un incidente coronarico. Studiando 200 donne in pre e post menopausa riscontrano un miglioramento di tutti i parametri legati alla sindrome metabolica (pressione, insulinemia, tessuto adiposo viscerale), e in parti-

		pazienti	età	Via somministrazione	estrogeno	misurazione	Effetti
EPAT	2008	222	56,5	orale	E2 1mg	singola	↑ sistolica ↓ diastolica
WHI	2000	90755	50-79	orale	CEE 0,625mg	singola	↑ 1,1mmHG sistolica
PINES	1998	24	48-58	sublinguale	Estradiolo 4mg	singola	↓ 5mmHg sistolica ↓ 5mmHg diastolica
Drul	2005	46	51,3	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ diastolica diurna ↓ diastolica notturna
Cagnacci	1999	18	53,5	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ 14,3 mmHg sistolica notte ↓ 11,6 mmHg diastolica notte ↓ 10,8 mmHg media notte
Akkad	1997	90	30-59	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ 4,2 mmHg sistolica notturna ↓ 4 mmHg Diastolica giornaliera ↓ 4,4 mmHg diastolica notturna

Tabella 2. Studi sull'effetto della terapia estrogenica sulla pressione arteriosa.

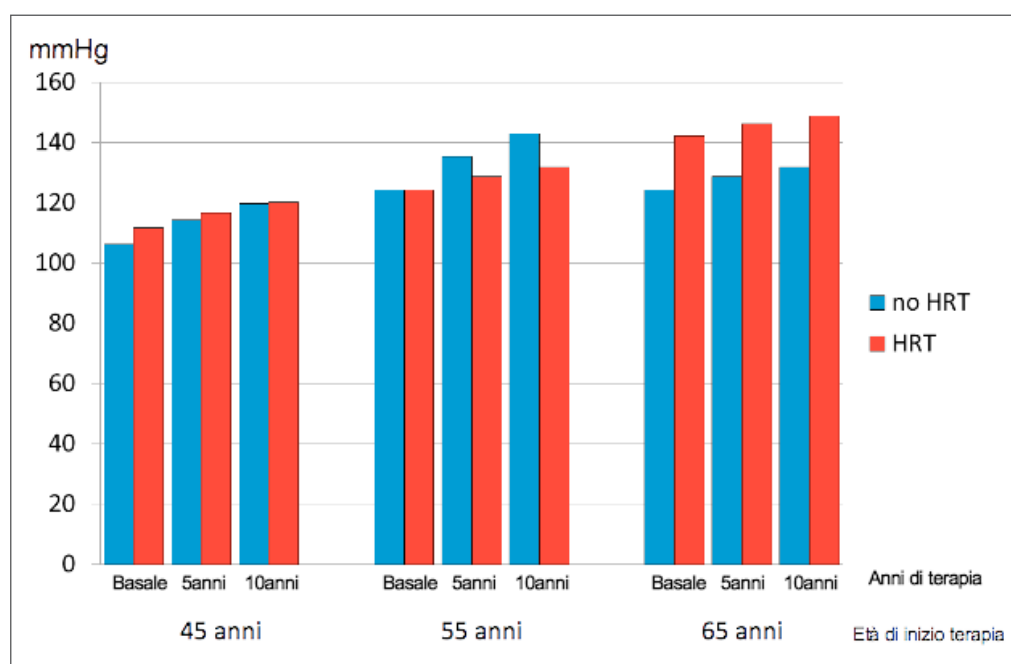


Figura 3. L'assunzione di terapia estrogenica determinava un minore aumento della pressione arteriosa sistolica nelle donne trattate rispetto ai controlli, e tale effetto era correlato con età della paziente e tempo di assunzione della terapia (Scuteri et al. 2001)

		Pazient i	Età	Via somministrazione	Estrogeno	Progestinico	Misurazione	Effetto
Harvey	1999	22	47-60	orale	Estrone solfato 0.625mg Estrone solfato 2.5 mg Ethinilestradiolo 0.02 mg	MPA 10	24 ore	↓ notturna
Harvey	2001	20	53	orale	CEE 0.625 mg	MPA 2.5, 5, 10 mg	24 ore	↓ Diastolica diurna ↓ Media diurna
PEPI	1995	875	45-64	orale	CEE 0.625mg CEE 0.625 mg CEE 0.625 mg	- MPA 10mg Progesterone micronizzato 200mg	singola	↑ sistolica = diastolica
WHI	2000	90755	50-79	orale	CEE 0.625 mg	MPA 2.5mg	singola	↑ 1.5 mmHg sistolica = diastolica
DOPS	2002	1006	45-58	orale	Estradiolo 2mg Estradiolo 2mg	- Noretisterone acetato 1mg	singola	↓ Diastolica ↓ Sistolica
Cacciatore	2001	73	45-57	Orale transdermico	Estradiolo 2mg Estradiolo 50microg	Noretindrone acetato 1mg Noretindrone acetato 50microg	24 ore	↓ diastolica 24h ↓ sistolica 24h
mneck	2000	13910		transdermico+ orale	estradiolo transdermico (0.025, 0.05, and 0.1 mg)	progestinico (NETA, MPA, medrogestone, CMA, dihydrogesterone)	singola	↓ 2-3 mmHg sistolica ↓ 2-3 mmHg diastolica
mneck	2001	52		orale	Estradiolo valerato Estradiolo valerato	- dienogest	singola	= diastolica = sistolica
mneck	1997	416		transdermico + orale	Estradiolo 0.05mg Estradiolo 0.05mg	CMA 2 mg NETA 1 mg	singola	= diastolica = sistolica
Van der Mooren	1996	563		orale	Estradiolo micronizzato (2mg)	Dihydrogesterone (5, 10, 15, 20 mg)	Singola	↓ diastolica ↓ sistolica
White	2006	750	45-75	orale	Estradiolo 1mg Estradiolo 1mg	Drospirenone 2mg Drospirenone 3mg	24 ore	↓ 6.1 mmHg sistolica 24 ore ↓ 4.6 mmHg sistolica 24 ore

Tabella 3. Studi sull'effetto della
terapia estroprogestinica sulla
pressione arteriosa.

colar modo, sia nelle donne sia avevano già avuto un problema cardiovascolare, che nei controlli, si assiste a un significativo decremento della pressione arteriosa nelle donne che assumevano HRT [88].

Nel Baltimore longitudinal study on aging, uno studio osservazionale, condotto su 226 donne con età media di 64 anni, seguite in media per 5.7+/-5.3 anni, l'effetto protettivo dell'estroprogestinico si esplicava come incremento minore della pressione sistolica nelle donne che assumevano TOS (orale e transdermico) rispetto alle non utilizzatrici (7.6 mmHg per le vs 18.7 mmHg) dopo 10 anni di terapia [10]. L'effetto era, inoltre, intensificato dall'età (Figura 3).

Dal WHI, che valutava 16608 donne tra i 50 e 79 anni, trattate con medrossiprogesterone acetato + estrogeni coniugati equini verso placebo, emergeva che nelle donne che assumono TOS rispetto alle non utilizzatrici o alle donne che avevano sospeso la terapia, la probabilità di sviluppare ipertensione era maggiore del 25%. Da tale studio si rilevava un aumento della pressione sistolica di 1.5 mmHg nelle donne trattate con estroprogestinico rispetto al placebo, senza alterazioni della diastolica, dopo due anni di terapia [89].

Anche lo studio HERS (heart and estrogen/progestin replacement study) effettuato su soggetti con già effetti da patologia cardiovascolare, viene descritto un aumento della sistolica in seguito ad assunzione di TOS.

Nello studio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) valuta l'effetto sul sistema cardiovascolare di

quattro regimi terapeutici (estrogeni coniugati equini, con o senza l'aggiunta di progesterone micronizzato, in formulazione sequenziale o continuata), in 875 donne. Anche se non sono state trovate differenze significative, la media della pressione arteriosa cala lentamente durante il primo anno di studio, per poi aumentare negli anni successivi, in tutti i gruppi, nei quali si nota un parallelo aumento di peso. Da questo studio non emergono differenze legate alla presenza del progestinico [90]. Nello studio DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study), in donne trattate per cinque anni con estradiolo orale, da solo o associato in maniera sequenziale a noretisterone acetato, si osserva un decremento della pressione sistolica o diastolica sia nei gruppi trattati [91] che nel gruppo placebo, senza differenze significative.

Sono numerosi i fattori che possono determinare gli effetti diversi nei vari studi, a partire dal fatto che WHI e PEPI usano estrogeni coniugati equini mentre DOPS ed EPAT usano solo estradiolo.

Da uno studio condotto in donne normotese, in postmenopausa, di età media intorno ai 52 anni, emerge che la pressione arteriosa diminuisce in seguito alla somministrazione di estrone solfato, mentre nel 20% delle donne trattate con estrogeni coniugati equini, si va incontro a un incremento maggiore di 15 mmHg della sistolica e di 10mmHg della diastolica. Anche gli estrogeni coniugati equini contengono una discreta percentuale di estrone solfato (circa 50%), e l'effetto negativo deve essere attribuibile alle alte quantità dei derivati dell'equi-

lina (30-40%) o ad altri componenti animali che normalmente non si riscontrano nella donna. Inoltre non tutte le donne rispondono negativamente alla terapia con estrogeni coniugati, e questo sembra verosimilmente legato a una predisposizione personale [92]. Come questo, lo stesso gruppo pubblica un altro lavoro a conferma dell'effetto negativo legato all'utilizzo di estrogeni coniugati equini [93]. Pines osserva un decremento della pressione arteriosa dopo una singola somministrazione di 4mg sublinguali di estradiolo nelle sole donne ipertese rispetto alle normotese [94].

Inoltre da questi studi comincia a emergere il possibile ruolo del progestinico, infatti, l'EPAT non usa progestinico, mentre nel PEPI e WHI è usato il medrossiprogesterone acetato associato a estrogeni coniugati equini. Nello studio EPAT sono valutate anche donne che assumevano altri farmaci antipertensivi e non è descritta modificazione della pressione con l'associazione dell'estrogeno.

B2- In uno studio sulla pressione arteriosa nelle 24 ore, il gruppo di Harvey ha voluto verificare se esistesse differenza negli effetti prodotti dalla somministrazione di estrogeno naturale o sintetico, e somministrando a 22 pazienti, in maniera randomizzata e successiva, 0.625mg di estrone solfato o 2.5mg di estrone solfato, o 0.02mg di etinilestradiolo, per 4 settimane insieme a 10mg di MPA aveva riscontrato un decremento della pressione notturna [95] con le tre formulazioni.

C1- ESTRADIOLO TRANSDERMICO (TABELLA 2)

Esiste un lavoro, condotto su 46 donne, sottoposte a isteroanessectomia, trattate con estradiolo 50microg TTS, divise in fumatrici e non fumatrici, nelle quali viene dimostrato un decremento della pressione diastolica e sistolica notturna nelle donne fumatrici [96], probabilmente per azione sulla sintesi di fattori endoteliali responsabili della modificazione del tono vascolare, come NO o endotelina 1.

C2- Alla fine degli anni novanta è stato descritto un importante effetto positivo degli estrogeni somministrati per via transdermica sulla pressione arteriosa di donne normotese

in postmenopausa, non solo per quello che riguarda il decremento dei suoi valori, ma soprattutto perché l'effetto era maggiormente marcato la notte, con un ripristino di un corretto ritmo circadiano nel 50% delle donne, un effetto sicuramente protettivo sul sistema cardiovascolare [97]. In questo lavoro, dopo 8 settimane di trattamento con 50 microg di estradiolo transdermico si assisteva, in 18 donne in menopausa normotese, a un decremento notturno della pressione di 14.3 mmHg per la sistolica ed 11.6 mmHg per la diastolica e 10.8 mmHg per la media (Figura 4).

D- CONFRONTO DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

I dati di confronto sulla via di somministrazione sono discordanti, perché da una parte esistono lavori che descrivono un miglioramento della pressione arteriosa sia con la somministrazione orale sia transdermica dell'estrogeno [98], mentre altri autori non descrivono modificazioni in seguito alla terapia, incolpando la terapia orale di attivare il sistema renina angiotensina [99]. Gli estrogeni sembrano modulare i livelli di angiotensina I converting enzyme, determinando un aumento della produzione di angiotensina II e conseguente peggioramento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [100]. La somministrazione per via transdermica non determina tal effetto. Akkad, analizzando gli effetti di terapia estrogenica in novanta donne ovariectomizzate, riscontra una diminuzione della pressione dopo sei mesi di terapia transdermica (-4.2 mmHg per la sistolica notturna, - 4 mmHg per la diastolica giornaliera, -4.4 per la diastolica notturna), mentre non otteneva risultati con la terapia orale [101].

1- MISURAZIONE NELLE 24 ORE (TABELLA 2 E 3)

Tra gli studi che tentano di mettere a confronto terapia orale e transdermica, ne esiste uno randomizzato condotto su 73 donne normotese, ove emerge che la terapia sequenziale combinata, somministrata sia per via orale (2mg estradiolo) che transdermica (50 micro di estradiolo) associati a noretindrone acetato, determina già dopo due mesi

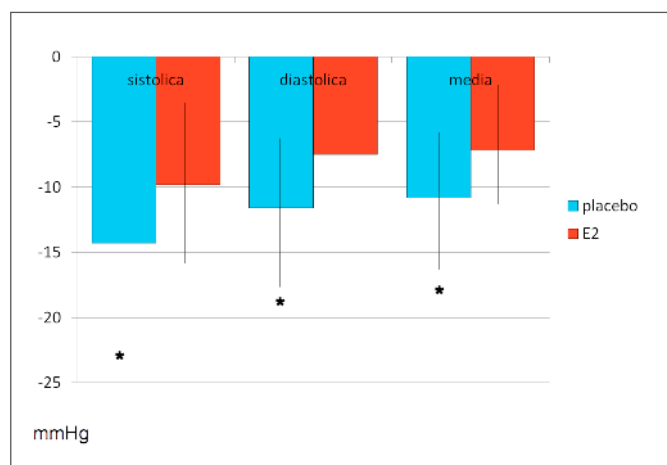


Figura 4. Effetto sulla pressione arteriosa notturna della somministrazione transdermica di 50microgr/die di estradiolo (Cagnacci et al. 1999)

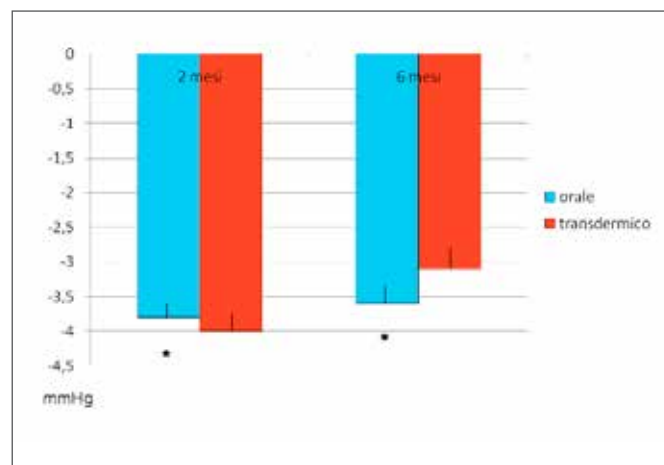


Figura 5. Decremento della pressione sistolica giornaliera sia dopo terapia orale che transdermica (Modificato da Cacciatore et al. 2001)

un decremento della pressione giornaliera di 3-4 mmHg, e che tale diminuzione si mantiene nelle donne che assumono terapia orale anche dopo 6 mesi. Tale diminuzione non sembra avere rapporto con età o BMI. La pressione diastolica giornaliera diminuisce in maniera significativa nei primi due mesi, per poi tornare a valori basali, e l'effetto maggiore si vede nelle donne con pressioni di partenza maggiori. Da questo lavoro non emergono effetti sulla pressione notturna [98]. Figura 5. Paakari nel 1996 descrive, dopo otto settimane di trattamento con estradiolo, transdermico o orale associato a noretisterone acetato, un significativo decremento della pressione sistolica delle 24 ore (4-5 mm Hg), così come studi più recenti affermano che la terapia transdermica determina un decremento della pressione delle 24 ore di 4-5 per la sistolica e 2-3 mmHg per la diastolica [81].

E- IMPATTO DELLA COMPONENTE PROGESTINICA

Sono pochi gli studi che hanno investigato l'effetto del progestinico sull'albero vascolare, in parte a causa della varietà delle molecole e della loro farmacocinetica, ma già nel 1985 si descriveva un effetto antipertensivo del progestosterone somministrato per via orale a quattro donne in postmenopausa e sei uomini ipertesi [102]. Dai risultati del WHI si era supposto che il progestinico potesse antagonizzare gli effetti positivi vasodilatatori dell'estrogeno, inducendo quindi vasocostrizione. Associati a questi, s'ipotizzavano altri meccanismi che potessero intervenire direttamente nel metabolismo e promuovere complicazioni spinte verso l'aterosclerosi.

Gli effetti dei progestinici, come già accennato, dipendono dalle proprietà farmacocinetiche, dall'emivita, dalla dose utilizzata, dal picco di assorbimento. Inoltre anche la via di somministrazione può incidere sugli effetti, e, infatti, esistono studi che dimostrano come la somministrazione orale del progestinico antagonizzi gli effetti positivi della terapia estrogenica, mentre la somministrazione transdermica non ha tal effetto [57]. Qui valuteremo la somministrazione orale.

Anche per il progestinico vale la stessa regola degli estrogeni, cioè che per buona parte l'effetto negativo dipende da danni o lesioni vascolari già instaurati. Quindi in base al gruppo di pazienti scelte si possono avere risultati completamente diversi e dimostra perché a volte non si osservano effetti negativi in donne sane [103].

E1- Su un gruppo di 416 donne normotesi, è stato investigato l'effetto di clormadinone acetato (2 mg al giorno), un C21 gestagene con proprietà antiandrogeniche, e noretisterone acetato (1 mg al giorno), un C19 gestagene, con proprietà androgeniche, combinati in maniera sequenziale con estradiolo transdermico (0.05 mg al giorno). Dopo quattro mesi di trattamento non si riscontravano differenze [104]. Anche il dienogest, un C19 gestagene con componente antiandrogenica, non ha dimostrato effetti significativi sulla pressione. Questo veniva descritto attraverso uno studio randomizzato, che confrontava 0.5, 1, 2, 3, e 4mg di dienogest somministrato in formulazione combinata continua insieme ad estradiolo e trattate per sei mesi [105]. Questo studio è stato completato da uno successivo in cui si confrontavano anche gli effetti del progestinico rispetto alla ionoterapia con solo estradiolo [106], senza riscontrare differenze tra i due gruppi, a sostegno di un effetto

neutro, e comunque non antagonista, da parte del progestinico sugli effetti vasodilatatori degli estrogeni.

Il gruppo di Keneman ha valutato 563 donne in postmenopausa trattate con estradiolo micronizzato (2mg) combinato in sequenziale con diidrogesterone, in vari dosaggi. Dopo sei mesi si assisteva a un'espressiva diminuzione della pressione, sia sistolica che diastolica, ma dopo un anno, nel gruppo che assumeva 10 mg di diidrogesterone si riscontrava un incremento della pressione arteriosa, sistolica e diastolica, di 2-3 mmHg [107]. In realtà esistono altri studi che dimostrano come dosaggi tra i 5 e 20 mmg di diidrogesterone associati a 1 o 2 mg di estradiolo abbiano un impatto metabolico neutro sulla pressione arteriosa [108]. Valutando gli effetti dei progestinici in funzione della dose, si è verificato, in uno studio prospettico randomizzato, come 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 mg al giorno di clormadinone acetato non avessero effetti diversi sulla pressione arteriosa di 159 donne in postmenopausa [109].

E2- PRESSIONE NELLE 24 ORE (tabella 4)

Esiste un lavoro di Harvey condotto su 20 donne normotesi, di età media 53 anni, trattate per 4 settimane con MPA 2.5, 5, 10 mg e placebo, assunti per 14 giorni al mese, ed associati a 0.625 mg di estradiolo somministrato giornalmente. Non si notano modificazioni della pressione ambulatoriale in base al dosaggio del progestinico, ma esiste un decremento dose dipendente della pressione giornaliera diastolica e media [110] (Figura 6)

Il drospirenone è un progestinico derivato dallo spironolattone, che ha un'azione anti-minerale corticoide, con effetto diuretico risparmiatore di potassio simile allo spironolattone; potrebbe intervenire nel controllo della ritenzione idrica, dell'aumento ponderale, e dell'aumento della pressione arteriosa. Effetto simile può essere ottenuto dal progesterone naturale.

Sono diversi i lavori che hanno evidenziato un ruolo positivo da parte del drospirenone nel ridurre i valori pressori [111-112]. In uno studio randomizzato, multicentrico, doppio cieco, il gruppo di White dimostra che il drospirenone (3mg) associato a 17beta-estradiolo (1mg) determina un decremento della pressione arteriosa, ambulatoriale e delle 24 ore [113]. Poi, lo stesso gruppo descrive un decremento di, rispettivamente, 6.1 e 4.7 mmHg della pressione sistolica giornaliera con 2 e 3 mg di drospirenone associati ad 17 beta estradiolo [112].

Successivamente, gli stessi autori hanno voluto valutare gli effetti di tale terapia sulla pressione mattutina, un parametro indipendentemente associato alla patologia cardiovascolare, in donne con ipertensione lieve o moderata. E, in effetti, si assiste ad un decremento della pressione sistolica (da 8.1 mmHg con 3 mg di drospirenone a 4.4 mmHg con 1 mg) e diastolica (da 4.4 mmHg con 3 mg di drospirenone a 3.2 mmHg con 1 mg) mattutina, tra le 06:00 e le 10:00, con valori sovrapponibili a quelli ottenuti con terapie antipertensive classiche (5-6mmHg) [114]. Figura 7. Da questo studio emerge che l'effetto antipertensivo è stimolato più dal drospirenone rispetto al 17beta-estradiolo, ed è dose dipendente: 2mg risultano essere la dose minima efficace per ottenere effetto sulla pressione. La spiegazione sarebbe legata al fatto che il drospirenone agisce sul sistema renina angiotensina, la cui attivazione avverrebbe per lo più di notte e nella prima mattinata.

L'associazione di drospirenone (3mg) ed enalapril sommini-

		pazienti	Via somministrazione	estrogeno	progestinico	misurazione	Effetti
Kornhauser	1997	55	Orale Orale + im	Estradiolo valerato 10mg Estradiolo valerato 4mg	- Prasterone enantato 200mg	singola	↑ sistolica ↑ diastolica
Luotola	1983	40	Orale	Estradiolo micronizzato 2mg Estradiolo micronizzato 4mg		singola	↓ diastolica ↓ sistolica
Jespersen	1993	24	orale	Estradiolo Estradiolo + estrone	- Noretisterone acetato	singola	↓ sistolica = diastolica
Van der Mooren	1996	99	orale	Estradiolo	diidrogesterone	singola	↑ 6,8 mmHg sistolica ↑ 8,6 mmHg diastolica
Foidart	1991	92	TTS + orale	Estradiolo 50microgr	MPA 10 mg	singola	= diastolica = sistolica
Kaya	2006	66	orale	Estradiolo 1mg	Diidrogesterone 10mg	24 ore	↓ sistolica 24 ore ↓ diastolica 24 ore ↓ media 24 ore diastolica giornaliera ↓ sistolica notturna ↓ media notturna
Mercuro	1998	30	transdermico	17β-Estradiolo 50microg		24 ore	↓ diastolica 24h ↓ sistolica 24
Affinito	2001	60	transdermico	17β-Estradiolo 50microg	MPA (10mg)	24 ore	↓ diastolica giornaliera ↓ sistolica giornaliera

Tabella 4. Studi sull'effetto della terapia estroprogestinica sulla pressione arteriosa nelle ipertese.

strata per due settimane in 24 donne sane, non fumatrici, in postmenopausa determinava una significativa riduzione di sistolica e diastolica, se paragonata al placebo [115]

In un altro studio multicentrico su 230 donne ipertese, l'associazione di drospirenone con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, determinava una significativa diminuzione della pressione arteriosa rispetto al placebo [116].

DONNE IPERTESE TERAPIA ESTROGENICA

Il primo studio randomizzato, controllato verso placebo, su donne ipertese in menopausa è di Luotola e descrive un decremento di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, sia in 20 donne normotese che in 20 ipertese dopo 4 settimane di trattamento con 2mg o 4mg di estradiolo micronizzato, con un effetto maggiore nelle donne ipertese [117].

Mercuro et al. nel 1998, in uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato gli effetti della terapia orale transdermica (50microg 17beta estradiolo) versus placebo in 30 donne ipertese di età media 55 anni. La somministrazione di estradiolo ha determinato un decremento significativo della pressione sistolica e diastolica delle 24 ore, e soprattutto ha ripristinato la riduzione

notturna fisiologica della pressione arteriosa, con un decremento notturno superiore al 10% nei gruppi di non dippers [118].

Non tutti gli studi sono concordi in questo senso, infatti, esiste un lavoro di Kornhauser che non descrive nessun cambiamento di pressione dopo 90 giorni di terapia, in 55 donne con ipertensione lieve, trattate per tre mesi con iniezione mensile di 10mg di estradiolo valerato [119].

TERAPIA ESTROPROGESTINICA

Via orale

Jespersen verifica gli effetti della somministrazione di estrogeni in donne ipertese e li confronta con il trattamento con estradiolo e noretisterone acetato [120]. Nelle donne normotese non si osservano variazioni di rilievo, mentre nelle donne ipertese si assiste a una diminuzione della sistolica durante il trattamento con estradiolo, associato o no al progestinico, mentre non si hanno modificazioni della pressione diastolica. Al contrario, Van der Mooren afferma che la somministrazione di estradiolo e diidrogesterone, in un gruppo di 99 donne ipertese, determina l'aumento rispettivamente di 6.8 and 8.6 mm Hg per la pressione sistolica e diastolica [107].

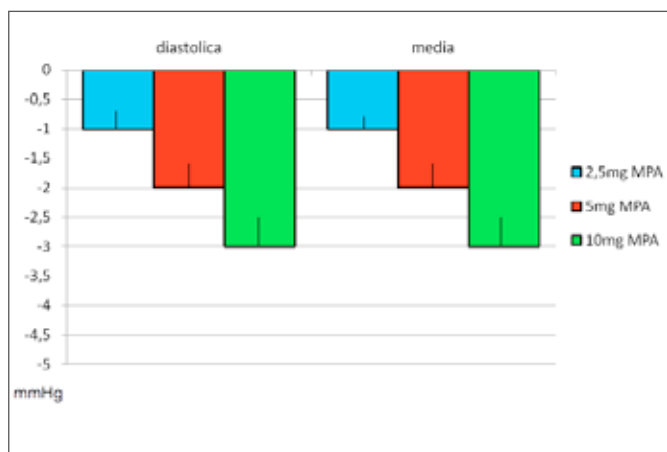


Figura 6. Decremento della pressione diastolica e media diurna rispetto al placebo con diversi dosaggi di medrossiprogesterone acetato (Modificato da Harvey et al. 2001)

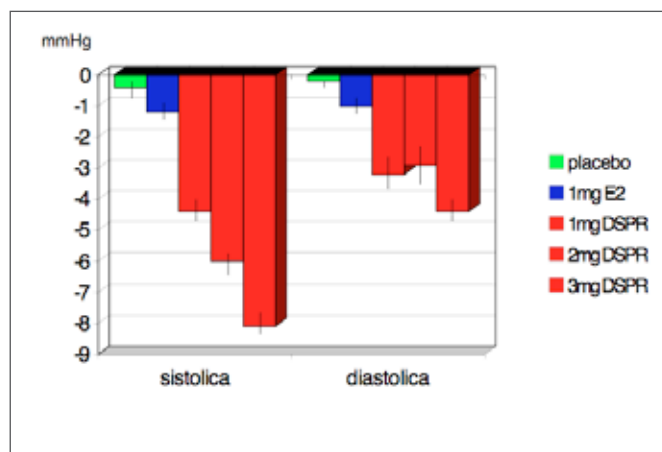


Figura 7. Decremento della pressione mattutina (6:00-10:00) con 17β-estradiolo senza e con dosaggi crescenti di drospirenone (Modificato da White et al. 2008)

Dallo studio osservazionale italiano ICARUS (Italian Climacteric Research Study Group), condotto su 9309 donne, emerge un significativo decremento della pressione arteriosa sia nelle donne normotese che ipertese [121].

Via transdermica

Usando estradiolo transdermico in donne ipertese, non si assiste ad un incremento significativo di sistolica o diastolica durante sei mesi di terapia [122]. Da uno studio di Mueck condotto su 13910 donne in climaterio, alcune ipertese (1516) in terapia, trattate con estradiolo transdermico (0.025, 0.05, and 0.1 mg al giorno) con o senza la supplementazione di progestinico (NETA 47.2%, MPA 23.8%, medrogestone 10.8%, CMA 2.0%, diidrogesterone 1.5%), si vede come dopo due mesi di terapia non si osservi nessun effetto nel gruppo delle donne normotese, e non viene descritto nessun effetto negativo da parte del progestinico, mentre si osserva un decremento della pressione sistolica e diastolica di 2-3 mmHg nelle donne ipertese. E nelle donne che avevano una diastolica basale >100 mm Hg, si assiste a un decremento di 7 mm Hg per la sistolica, e 9 mm Hg per la diastolica, con decremento maggiore 10 mm Hg della diastolica nel 39% delle donne [123].

PRESSIONE NELLE 24 ORE

Uno studio condotto in Turchia su 66 donne in postmenopausa con ipertensione lieve o moderata trattate con 1mg al giorno di 17β estradiolo, associato a 10 mg di diidrogesterone versus placebo e studiate per 12 mesi, dimostra una diminuzione della pressione arteriosa delle 24 ore sia sistolica che diastolica che media, in donne trattate con HRT, con decremento sia dei valori diurni che notturni. [124]. Un effetto positivo sulla pressione arteriosa viene descritto anche da uno studio canadese che dimostra come nelle donne, non dippers che assumeva terapia ormonale, si assisteva a un maggiore decremento della pressione arteriosa giornaliera ma minore notturna [125].

Da uno studio di Harvey del 2000, condotto su 14 donne con ipertensione di primo e secondo grado e trattate con CEE (0.3,

0.625, 1.25 mg) per 4 settimane, associato a 10 mg di MPA per 14 giorni al mese, si assiste ad un decremento della pressione sistolica e diastolica con 0.625 mg di estradiolo, ma non si assiste allo stesso effetto per le misurazioni delle 24 ore [126]. Affinito ed il suo gruppo, nel 2001 descrivono gli effetti della terapia estrogenica transdermica su 60 donne ipertese. Dopo tre e sei mesi di terapia sequenziale, si assiste ad un decremento significativo della sistolica e diastolica giornaliera [127]. Il gruppo di Mueck nel 2004 revisiona tutta la letteratura dal 1960 sul rapporto tra ipertensione e menopausa e rivalutando studi caso-controllo e cross sezionali, con terapia orale e transdermica, arriva a dimostrare che in corso di HRT non si assiste a un consistente aumento della pressione arteriosa [128].

Paragonando la pressione giornaliera con quella notturna, sembra emergere che nelle donne normotese l'effetto della somministrazione degli estrogeni sia maggiore di notte e il decremento pressorio notturno venga amplificato [17], mentre nelle donne ipertese in terapia, la riduzione è maggiormente amplificata durante il giorno. [78, 95, 127].

CONCLUSIONI

Non è ancora del tutto chiaro il rapporto che lega menopausa, assetto ormonale, età e pressione arteriosa, e sono numerosi e non del tutto noti e spiegati i meccanismi con i quali estrogeno e progestinico intervengono sulla modulazione della pressione arteriosa.

Anche se non tutti gli studi sono concordi negli effetti della terapia ormonale sostitutiva, la somministrazione di estrogeni e progestinico non sembra avere effetti negativi sulle donne normotese, e sembra essere sicura anche per le donne ipertese. L'ipertensione, quindi, non è da ritenersi una controindicazione alla prescrizione di terapia ormonale, anche se viene richiesto un attento monitoraggio nei primi mesi di somministrazione della terapia. Inoltre, come ormai uso comune, è raccomandabile utilizzare formulazioni transdermiche e con un basso dosaggio di ormoni, e preferire i composti con caratteristiche più simili a estrogeno e progesterone naturale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Verdecchia P; Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
2. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103:1245-1249.
3. World Health Report 2012
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
6. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol*. 2000;151:584-593.
7. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53:688-708.
8. Meyer MR, Haas E, Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension*. 2006;47:1019-26
9. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:427-433.
10. Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2001; 21;135:229-38.
11. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens*. 1996;14:729-736.
12. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:161-9
13. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Bascelli A, Schiavon L, Guidotti F, Saugo M, Giacomazzo M, Martini B, Mazza A, D'Este D, Pessina AC. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens*. 2008; 26:1983-92.
14. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas*. 2000;34:25-32.
15. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005; 23:2269-2276.
16. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008;51:952-9.
17. Cagnacci A, Zanin R, Cannoledda M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril*. 2007;88:1603-8.
18. Cagnacci A, Cannoledda M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric*. 2012;15:157-62.
19. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:226-31.
20. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens*. 2008; 26:1976-82.
21. Gustafsson JA What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:479-85.
22. Barkhem T, Nilsson S, Gustafsson JA Molecular mechanisms, physiological consequences and pharmacological implications of estrogen receptor action *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:19-28.
23. Brouchet L, Krust A, Dupont S, Chambon P, Bayard F, Arnal JF. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery injury through estrogen receptor- α but not estrogen receptor- β *Circulation*. 2001; 103:423-8.
24. Pare G, Krust A, Karas RH, Dupont S, Aronovitz M, Chambon P, Mendelsohn ME Estrogen receptor- α mediates the protective effects of estrogen against vascular injury *Circ Res*. 2002; 90:1087-92.
25. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences *Science*. 2005;308:1583-7.
26. Booth EA, Obeid NR, Lucchesi BR. Activation of estrogen receptor-alpha protects the in vivo rabbit heart from ischemia-reperfusion injury *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289:H2039-47.
27. Bolego C, Vegeto E, Pinna C, Maggi A, Cignarella A. Selective agonists of estrogen receptor isoforms - new perspectives for cardiovascular disease *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2192-9.

28. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies *Endocr Rev.* 2006;27:575-605.
29. Vegeto E, Belcredito S, Etteri S, Ghisletti S, Brusadelli A, Meda C, Krust A, Dupont S, Ciana P, Chambon P, Maggi A. Estrogen receptor- α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:9614-9.
30. Darblade B, Pendaries C, Krust A, Dupont S, Fouque MJ, Rami J, Chambon P, Bayard F, Arnal JF. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the α -, but not β -, estrogen receptor *Circ Res* 2002; 90:413-9.
31. Geary GG, McNeill AM, Ospina JA, Krause DN, Korach KS, Duckles SP. Genome and hormones: gender differences in physiology. Selected contribution: cerebrovascular NOS and cyclooxygenase are unaffected by estrogen in mice lacking estrogen receptor- α *J Appl Physiol.* 2001 91:2391-9.
32. Gustafsson JÅ What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:479-85.
33. Cruz MN, Agewall S, Schenck--Gustafsson K, Kublickiene K. Acute dilatation to phytoestrogens and estrogen receptor subtypes expression in small arteries from women with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2008;196 49-58
34. Zhu Y, Bian Z, Lu P, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgins J, Shaul PW, Thoren P, Smithies O, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science.* 2002;295:505-8.
35. Zhai P, Eurell TE, Cooke PS, Lubahn DB, Gross DR. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor- α knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H1640-7.
36. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase *Endocrine Reviews.* 2002; 23:665-86.
37. English JL, Jacobs LO, Green G, Andrews TC. Effect of the menstrual cycle on endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in normal young women *Am J Cardiol.* 1998; 82:256-8.
38. Chan NN, MacAllister RJ, Colhoun HM, Vallance P, Hingorani AD. Changes in endothelium-dependent vasodilatation and α -adrenergic responses in resistance vessels during the menstrual cycle in healthy women *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2499-504.
39. Pinto S, Virdis A, Ghiadoni L, Bernini G, Lombardo M, Petraglia F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women *Hypertension.* 1997; 29:268-73.
40. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function *Circulation.* 1998; 97:1234-8.
41. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy *Am J Cardiol.* 1994; 73:951-2.
42. Best PJ, Berger PB, Miller VM, Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women *Ann Intern Med.* 1998; 128:285-8.
43. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE. Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca^{2+} -dependent K^{+} channels *Circ Res.* 1996; 79:1024-30.
44. Freay AD, Curtis SW, Korach KS, Rubanyi GM. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by estrogen in depolarized rat and mouse aorta: role of nuclear estrogen receptor and Ca^{2+} uptake *Circ Res.* 1997; 81:242-8.
45. Crews K, Khalil RA. Gender-specific inhibition of Ca^{2+} entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999 ; 26 : 707-715
46. Florian M, Freiman A, Magder S. Treatment with 17β -estradiol reduces superoxide production in aorta of ovariectomized rats *Steroids.* 2004; 69:779-87.
47. Lam KK, Ho ST, Yen MH. Tetrahydrobiopterin improves vascular endothelial function in ovariectomized rats *J Biomed Sci.* 2002; 9:119-125.
48. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JFJ. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17β -estradiol: requirement for estradiol modification *Circulation.* 1997; 95:1378-85.
49. Razandi M, Pedram A, Merchanthaler I, Greene GL, Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors exist and functions as dimers. *Mol Endocrinol.* 2004;18:2854-65.
50. Joy S, Siow RC, Rowlands DJ, Becker M, Wyatt AW, Aaronson PI, Coen CW, Kallo I, Jacob R, Mann GE. The isoflavone Equol mediates rapid vascular relaxation: Ca^{2+} -independent activation of endothelial nitric-oxide synthase/Hsp90 involving ERK1/2 and Akt phosphorylation in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281:27335-45.
51. Wenner MM, Stachenfeld NS. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women. *J Physiol.* 2012;590:5949-61.
52. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res.* 2005; 97:1046-1054
53. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β -estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:388-94.
54. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β -estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. *Hypertension.* 1995;25:848-53.
55. Ylikorkala O, Cacciatore B, Paakkari I, Tikkanen MJ, Viinikka L, Toivonen J. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. *Fertil Steril.* 1998;69:883-8.

56. Koledova VV, Khalil RA. Sex hormone replacement therapy and modulation of vascular function in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007; 55:777-789
57. Seeger H, Mueck AO, Teichmann AT, Lippert TH. Effect of sequential estrogen/progestin treatment on biochemical vasoactive markers in postmenopausal women comparino oral and transdermal application. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:17-20.
58. Viinikka L, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T, Ylikorkala O. Different effects of oral and transdermal hormonal replacement on prostacyclin and thromboxane A2. *Obstet Gynecol.* 1997;89:104-7.
59. Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J.* 1998;330:1097-105.
60. Jiang CW, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Progesterone induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1992;211:163-7
61. Mueck AO, Seeger H. Progestogens and target tissues: vascular systems. *Maturitas.* 2009;62:356-61.
62. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension.* 1996;28:576-582.
63. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1636-40.
64. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Sasaki S, Kodama I, Sakashita T, Tsuda M, Ohama K. Estrogen replacement therapy in postmenopausal women augments reactive hyperemia in the forearm by reducing angiotensin converting enzyme activity. *Atherosclerosis.* 2001;158(2):391-7.
65. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon III RO (1994) Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women *Circulation* 89:2545-51.
66. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, Crisby M, Nahar N, Nisell H, Poston L (2005) Small artery endothelial dysfunction in post-menopausal women: in vitro function, morphology and modification by estrogen and SERMs *J Clinl Endocrinol Metab* 90:6113-22.
67. Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER (2005) Estrogen induces vascular wall dilation *J Biol Chem* 280:19704-10.
68. Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas,* 57 (2007), 31-34
69. Oelkers W. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroide* 1996;61:166-71
70. Chidambaram M, John A, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, Miller JA. Variation in the Renin Angiotensin System throughout the Normal Menstrual Cycle *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 446-52.
71. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension.* 2004 May;43(5):918-23.
72. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2002;53:688-708.
73. Schunkert H, Danser AHJ, Hense HW, Derckx FHM, Kurzinger S, Riegger GA J. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women *Circulation.* 1997; 95:39-45.
74. Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T, Viinikka L Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1 *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:3384-7.
75. Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197-2001
76. Crane MG, Harris JJ. Effects of estrogens and gestagens on the renin-aldosterone system. In Fregly MJ, Fregly MS, eds. *Oral Contraceptives and High Blood Pressure.* Gainesville, Florida: Dolphin Press, 1974
77. Peche`re-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004;17: 994-1001
78. Rosano GM, Fini M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:248-56
79. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1168-74
80. Scuteri A, Stuehlinger MC, Cooke JP, Wright JG, Lakatta EG, Anderson DE, Fleg JL. Nitric oxide inhibition as a mechanism for blood pressure increase during salt loading in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens.* 2003;21:1339-46.
81. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006 Oct;8(5):368-76.
82. Gragasin FS, Xu Y, Arenas IA, Kainth N, Davidge ST. Estrogen reduces angiotensin II-induced nitric oxide synthase and NAD(P)H oxidase expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23: 38-44.
83. Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News.* 2012 ;(208-209):71-6.
84. Pimienta E. Hypertension in women. *Hypertension Research.* 2012; 35:148-52.
85. Fung MM, Poddar S, Bettencourt R, Jassal SK, Barrett-Connor E. A cross-sectional and 10-year prospective study of postmenopausal estrogen therapy and blood pressure, renal function, and albuminuria: the Rancho Bernardo Study. *Menopause.* 2011;18(6):629-37.
86. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause.* 2005;12:728-33.
87. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H,

- Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
88. Windler Eberhard, Zyriax Birgit-Christiane, Eidenmuller Britta, Boeing Heiner. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study—A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 57 (2007) 239–246
89. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, Francis J, Grimm R, Kotchen T, Langer R, Lasser N. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-9.
90. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
91. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure: a randomised controlled study. *Maturitas* 2003;46:123- 132.
92. Wren BG, Routledge DA. Blood pressure changes: oestrogens in climacteric women. *Med J Aust*. 1981;2(10):528-31.
93. Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas*. 1983;5:135-42.
94. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Shapira I, Averbuch M, Eckstein N, Motro M, Levo Y, Ayalon D. The effects of sublingual estradiol on left ventricular function at rest and exercise in postmenopausal women: an echocardiographic assessment. *Menopause*. 1998;5:79-85.
95. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 1999;17:405-11.
96. Driul L, Stella A, Marchesoni D. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in postmenopausal smokers and non-smokers on hormone therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jul;90:82-3.
97. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol*. 1999;276:H1355-60
98. Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):904-9.
99. Paakari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Cacciatore B, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Comparison of the effect of transdermal and oral HRT on ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Maturitas* 27 (1996) F176 (Suppl).
100. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:97-103.
101. Proudler AJ, Cooper A, Whitehead M, Stevenson JC. Effects of oestrogen-only and oestrogen-progestogen replacement therapy upon circulating angiotensin I-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:30-5.
102. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, De Trafford JC, Brincat S, Parsons V, Studd JW. Natural progesterone and antihypertensive action. *Br Med J*. 1985; 290:13-4.
103. Kuhl H. Vascular effects of progestogens—biochemistry versus epidemiology. *Zentralbl Gynakol* 1999;121:67–78.
104. Deuringer FU, Mueck AO, Mueck S, Seeger H, Wallwiener D. Progestin effect on blood pressure during combination with transdermal estradiol—chlormadinone acetate vs. norethisterone acetate. In: Aso T, Taketani TYY, Tanaka TSH, Maehara S, editors. Ninth Int Menopause Soc World Congr. Italy: Monduzzi Editore S.p.A. Bologna; 2000. p. 177–81.
105. Mueck AO, Gräser T, Seeger H, et al. Is there a dosedependent effect of dienogest, continuously combined with estradiol valerate, on blood pressure? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:S36.
106. Mueck AO, Seeger H, Lüdtke R, Gräser T, Wallwiener D. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal HRT: estradiol vs. estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001;38:305–13.
107. Van der Mooren MJ. The influence of postmenopausal oestradiol-dydrogesterone therapy on blood pressure. *Maturitas* 1996;27(Suppl):99.
108. Kessel H, Kamp O, Kenemans P, et al. Effects of 15 months of 17beta-estradiol and dydrogesterone on systolic cardiac function according to quantitative and Doppler echocardiography in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:910–6.
109. Mueck AO, Seeger H, Gräser T, Deuringer FU, Oettel M, Lippert TH. Chlormadinone acetate vs. norethisteroneacetate sequentially combined with oral or transdermal estradiol replacement. *NS Arch Pharmacol Toxicol* 1997;356:R5–6.
110. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of cyclical medroxyprogesterone on blood pressure in postmenopausal women. *J Hum Hypertens*. 2001 May;15(5):313-21.
111. Archer DF. Drospirenone, a progestin with added value for hypertensive postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:352-4.
112. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17b-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246–53

113. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 β -estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005;112:1979–84
114. White WB, Hanes V, Mallareddy M, Chauhan V. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:20-7.
115. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002;15:816–22
116. Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:66-70.
117. Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 beta substitution. *Ann Clin Res*. 1983;15 Suppl 38:1-121.
118. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:909-13.
119. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Pérez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:405-11.
120. Jespersen CM, Arnung K, Hagen C, Hilden T, Nielsen F, Nielsen MD, Giese J. Effects of natural oestrogen therapy on blood pressure and renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive menopausal women. *J Hypertens*. 1983;1:361-4.
121. de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzzi E. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group. *Atherosclerosis*. 1999;147:147-53.
122. Foidart JM. Effects of estraderm TTS 50 plus medroxyprogesterone acetate on blood pressure in hypertensive postmenopausal women. In: *Cardiovascular disease and HRT. New perspectives*. UK: Samsioe G. Parthenon; 1991. p. 41–4.
123. Mueck AO, Deuringer FU, Seeger H, Wallwiener D. Transdermal estradiol/oral progestin: blood pressure in 13910 patients. *Maturitas* 35(2000) S63 Suppl).
124. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric*. 2006 ;9(6):437-45.
125. Wong J, Wong S, Handa P, Abbott C. Hormone replacement use, arterial distensibility, cardiac structure and circadian blood pressure profile in menopausal women. *Blood Press*. 2005;14(1):12-20.
126. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of conjugated equine oestrogen on blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Press*. 2000;9:275-82.
127. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas*. 2001;40:75-83.
128. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49:189-203.

Parere dell'esperto: caratteristiche ed effetti sul tessuto mammario del contraccettivo contenente nomegestrolo acetato ed estradiolo

Lino Del Pup

GINECOLOGIA ONCOLOGICA, ISTITUTO NAZIONALE TUMORI, AVIANO (PN), ITALIA

ABSTRACT

{ITA} Il rischio di cancro mammario legato all'uso dei contraccettivi ormonali sembra essere ridotto con i contraccettivi attualmente disponibili, rispetto ai precedenti. Questo è dovuto alla riduzione dei dosaggi, in particolare dell'estrogeno, e alla migliore neutralità endocrino-metabolica dei nuovi progestinici. Il contraccettivo ormonale a base di estradiolo e nomegestrolo acetato ha, almeno in base agli studi disponibili, che verranno analizzati, un profilo farmacologico tale per cui sembra avere un effetto di stimolo ancora minore sul tessuto mammario.

{ENG} The risk of breast cancer associated with the use of hormonal contraceptives seems to be reduced with the contraceptives currently available, compared to the previous. This is due to the reduction of doses, mostly of the estrogen, and to the improved endocrine and metabolic neutrality of the new progestins. The hormonal contraceptive containing estradiol and nomegestrol acetate has, at least according to available studies, which will be analyzed, a pharmacological profile such that it seems to have a lesser stimulatory effect on breast tissue

INTRODUZIONE

Una meta-analisi di 54 studi, pubblicati prima del 1996, in cui sono stati valutati i contraccettivi orali combinati (CO) più vecchi di quelli in uso attualmente [1], riscontrava un aumento del rischio (rischio relativo [RR], 1,24, 95% CI, 1,15-1,33) di cancro al seno nelle donne che ne facevano uso. Il rischio, nella meta analisi, tornava alla norma a 10 anni dall'interruzione del CO e nelle donne con diagnosi di cancro al seno questo risultava meno avanzato rispetto alle donne che non ne avevano utilizzati.

I dati ottenuti in un più recente studio multicentrico, caso-controllo [2] confermano i risultati ottenuti corso globalmente dagli altri studi degli ultimi anni: nessun significativo aumento del rischio mammario. In un'analisi multivariata contenente dieci diverse formulazioni contraccettive, con 50 donne per ogni formulazione, il rischio di cancro al seno non è stato influenzato da nessun CO. Nello studio dell'Oxford Family Planning Association [3], i risultati sul cancro al seno (844 casi) RR 1.0 (95% CI 0.8-1.1) erano molto rassicuranti e, combinando i dati per i tumori della cervice, del corpo dell'utero e dell'ovaio, il RR globale di tumore era 0.7 (95% CI, 0.5-0.8). Una meta-analisi, di studi pubblicati tra il 1996 e il 2011 ha riguardato donne che probabilmente avevano assunto CO di terza generazione, dodici studi sono stati analizzati senza trovare un aumento del rischio di cancro al seno [4].

Più recentemente in una meta-analisi di 13 studi prospettici di coorte [5] che ha coinvolto 11.722 casi e 859.894 controlli, il rischio relativo combinato (RR) di cancro al seno per gli utenti

CO era non significativa: 1,08 (IC 0,99-1,17).

Le differenze di rischio di carcinoma mammario tra i diversi CO dipende, almeno in parte, dalla differente dose di estrogeni e progestinici (Pr) e al diverso profilo farmacologico dei vari prodotti che li costituiscono: dosaggi inferiori di estrogeni e Pr non androgenici sembrano più sicuri [6-7]. L'etinilestradiolo (EE) è stato finora praticamente l'unico estrogeno utilizzato e le sue dosi sono andate nel tempo incontro ad una progressiva riduzione, recente è l'impiego, dell'estradiolo (E2) al posto dell'EE nei COC. I COC con bassa dose estrogenica dovrebbero teoricamente avere meno rischio mammario. La maggioranza degli studi, descritti sopra, riguardanti il rischio di cancro al seno provengono comunque da studi condotti con alte dosi di EE (> 50 mcg / giorno) che sono non più in uso: con quelli attuali ci si attende un rischio minore.

I diversi tipi di Pr utilizzati nelle pillole contraccettive esercitano effetti differenti sui recettori del progesterone di membrana e nucleari risultanti in una risposta complessa e non facile da prevedere. Le più recenti formulazioni CO hanno molecole progestiniche con un profilo più neutro, non androgenico, più simile a quello del progesterone, che dovrebbe comportare minori effetti sul seno [8]. I contraccettivi ormonali (CO) combinati di più recente impiego sembrano quindi avere un minore effetto di stimolo sul cancro mammario.

Dato l'effetto modesto o neutrale degli attuali contraccettivi sul seno, è molto difficile dimostrare in studi sull'uomo, differenze tra i più recenti preparati EP disponibili. Tuttavia la necessità di scegliere il più sicuro CO emerge nei desideri dei medici e

delle pazienti considerando che il cancro al seno è la più frequente neoplasia femminile. Basandosi sui soli studi disponibili, effettuati "in vitro", gli effetti endocrini e metabolici della nuova formulazione con nomegestrolo acetato (NOMAC) ed estradiolo (E2) sono tali da supportare l'ipotesi di un rischio a carico della mammella neutrale esercitato da parte di tale combinazione.

NOMAC / E2 RIDUCE LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE DI CANCRO MAMMARIO

Uno studio [9] su linee cellulari umane di cancro al seno ZR75-1 e HCC1500 incubate con concentrazioni equimolari mostrano proliferazione simile con E2 ed EE. In entrambe le linee cellulari E2 ed EE danno un significativo aumento dei marcatori di proliferazione e una diminuzione dell'apoptosi. Il Pr tende a ridurre in modo significativo il tasso di proliferazione indotta dagli estrogeni, ma questo studio evidenzia come il tipo di Pr e il regime facciano la differenza. NOMAC più E2, nel modello intermittente, simile all'uso comune della pillola, ha significativamente ridotto la proliferazione delle cellule mammarie ($p < 0.01$) rispetto al solo E2 NOMAC è risultato antiproliferativo al contrario del levonorgestrel (LNG): la più lunga emivita (50 vs 10 ore rispettivamente) potrebbe in parte spiegare questo effetto in tale modello. In base alle misurazioni sull'indice proliferativo globale il NOMAC ha effetto anti-proliferativo simile o migliore del LNG e di drospirenone. Il regime intermittente stimola il seno meno rispetto al continuo ed è stata associata ad una ridotta espressione del recettore alfa dell'estrogeno. Gli estrogeni aumentano la proteina anti-apoptotica bcl-2, che è invece fortemente ridotta dai Pr e tra questi NOMAC sembra essere uno dei più efficaci nel promuovere apoptosi e nel ridurre la proliferazione cellulare mammaria.

IL NOMEGESTROLO ACETATO NON HA EFFETTI PROLIFERATIVI SULLE CELLULE MAMMARIE

Iprogesterinici (Pr) possono svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo del cancro al seno. Essi sono diversi nella loro capacità di indurre la proliferazione o inibire la crescita di cellule mammarie epiteliali umane benigne o maligne dipendente oppure indipendente dagli effetti sui fattori di crescita e di azione stromali estradiolo. L'effetto agonista o antagonista complessivo di un certo Pr è determinato dalla sua interazione con co-attivatori e co-repressori. La diversa affinità di legame non sempre correla con la risposta biologica. La maggior parte del Pr hanno effetti distinti sui diversi recettori ormonali (estrogeni, androgeni, mineralcorticoidi e glucocorticoidi) che spiegano i loro effetti complessi sul tessuto mammario. NOMAC è una molecola progestinica pura perché si lega quasi esclusivamente al recettore del progesterone (PR) e non interferisce con i recettori degli androgeni o minerale e glucocorticoidi e ha parziale attività anti-androgena [10]. NOMAC, in quanto derivato del 19-nor-progesterone, non presenta alcuna attività estrogenica in diversi modelli 'in vitro', pertanto non promuove direttamente neoplasie estrogeno sensibili [11].

Rispetto ad altri progesterinici NOMAC è esclusivamente anti-proliferativo, almeno dagli studi nelle cellule MCF-7 o cellule T-47D, e non ha altre attività estrogenica o anti-estrogenica

'in vitro' ed 'in vivo' [12-14] in contrasto con i derivati 19-nor-testosterone.

IL NOMEGESTROLO ACETATO NON STIMOLA IL RECETTORE DI MEMBRANA COMPONENTE 1 DEL PROGESTERONE

Diversi studi in vitro indicano che il Pr può esercitare un effetto antiproliferativo attraverso l'attivazione di recettori nucleari per il progesterone A e B, ma ci sono anche recettori di membrana. Il componente 1 del recettore di membrana del progesterone (PGRMC1), altamente espresso nel cancro al seno, può aumentare il rischio di cancro al seno [15]. PGRMC1 è in grado di aumentare anche di dieci volte la proliferazione quando attivato da progestinici androgenici. In cellule MCF-7 alcuni Pr stimolano la proliferazione, fra questi il noretisterone ha mostrato il più alto effetto proliferativo. Negli studi in cui noretisterone o levonorgestrel sono stati somministrati in continuo, è stato osservato un rischio significativamente più alto per il cancro al seno rispetto ai Pr derivati dal progesterone [16].

Per testare gli effetti del progesterone (P) e dei progestinici sintetici (Pr) clormadinone acetato (CMA), desogestrel (DSG), drospirenone (DRSP), didrogesterone (DYD), levonorgestrel (LNG), medrossiprogesterone acetato (MPA), nomegestrolo acetato (NOMAC) e noretisterone (NET) sulla proliferazione cellulare, cellule MCF-7 e WT-12 sono state stimulate con tali molecole a differenti concentrazioni ($0,01-1 \mu\text{mol/l}$) [17].

In cellule MCF-7 $1 \mu\text{mol/l}$ di DRSP, DSG, DYD, GNL, aumentano la proliferazione, con un effetto più elevato per NET di circa il 20%. Nelle cellule WT-12, gli stessi progestinici, ma in aggiunta MPA, hanno mostrato un aumento significativo, che era molto più alto (30-245%) rispetto a cellule MCF-7. Anche in questo caso, NET ha mostrato il più alto effetto proliferativo. Nessun effetto proliferativo è stato trovato con NOMAC, clormadinone acetato e progesterone naturale.

IL NOMEGESTROLO ACETATO INIBISCE LA BIOSINTESI DEGLI ESTROGENI NEL TESSUTO MAMMARIO

Le concentrazioni tissutali di estrogeni nei tumori mammarie sono da 5 a 45 volte superiori a quelle trovate nel plasma o nel tessuto normale delle donne in menopausa perché il seno contiene tutti i sistemi enzimatici necessari alla formazione locale e alla trasformazione di E1 ed E2 da precursori circolanti.

NOMAC possiede un'azione globale benefica, anti-estrogenica, grazie all'effetto sugli enzimi coinvolti nella biosintesi degli estrogeni e del metabolismo. Nelle cellule di cancro al seno o su tessuto neoplastico mammario NOMAC ha dimostrato le seguenti azioni che riducono la produzione locale di E2:

- I. inibisce l'estrone solfatasi [18],
- II. inibisce la 17beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 [19],
- III. stimola la sulfotransferasi [20-21].

La linea cellulare di carcinoma mammario chiamata MCF-7 wild-type, mostra un tasso di aromatasi 900 volte superiore, poiché sovraesprime il gene dell'aromatasi. NOMAC è un agente anti-aromatasi in queste cellule [22], mentre altri studi

- » NOMAC più E2, riduce significativamente la proliferazione delle cellule mammarie rispetto al solo E2, nel modello intermittente.
- » NOMAC è simile o migliore di LNG e drospirenone in base agli indici sulla proliferazione globale delle cellule della mammella
- » NOMAC sembra essere tra i progestinici più efficaci nel favorire l'apoptosi delle cellule mammarie.
- » NOMAC è un progestinico puro, forte, a lunga emivita che non interferisce con i recettori degli androgeni e glucocorticoidi, che possono influenzare la proliferazione del tessuto mammario.
- » NOMAC come derivato di 19-nor-progesterone è privo di qualsiasi attività estrogenica diretta.
- » NOMAC non ha effetto proliferativo cellule MCF-7 e WT-12 di cancro al seno che sovraesprimono il recettore del progesterone 1 di membrana (PGRMC1).
- » NOMAC possiede un effetto benefico globale sugli enzimi coinvolti nella biosintesi degli estrogeni del seno e causa una riduzione degli estrogeni locali con i seguenti meccanismi: inibizione di estrone solfatasi e 17beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 e la stimolazione di sulfotransferasi.

Tabella 1. Sintesi degli effetti benefici del seno NOMAC / E2

sulla regolazione dell'attività dell'aromatasi da Pr mostrano che nessun effetto è stato trovato per il progesterone o progestinici come medrossiprogesterone acetato, clormadinone acetato e noretindrone su vari modelli di attività aromatasi placentare umana o di tumori della mammella [23-27].

IL NOMEGESTROLO ACETATO / E2 HA ULTERIORI EFFETTI BENEFICI

NOMAC agisce come forte agente contro le cellule MCF-7/ADR (adriamicina-resistenti), multi-resistenti, aumentandone la chemiosensibilità ad adriamicina [28]. Quindi è un potenziale farmaco antitumorale promettente da testare in studi clinici.

NOMAC con E2 come contraccettivo ha meno influenza sui marker surrogati di funzione surrenalica e tiroidea, sugli androgeni, e sui precursori androgenici rispetto ad altre pillole, come LNG / EE [29]. Un contraccettivo dal punto di vista endocrinologico più neutrale dovrebbe teoricamente avere anche una minore influenza sulla cancerogenesi ormono sensibile.

NOMAC con E2 ha anche ulteriori vantaggi come un effetto neutro sul metabolismo del glucosio, che è legato al rischio di cancro al seno, e sul profilo lipidico. Conserva l'effetto favorevole dell'E2 sulle pareti dei vasi sanguigni, come il rilassamento delle cellule muscolari lisce, la vasodilatazione e la capacità di inibire l'aggregazione piastrinica, migliorando il rilascio di ossido nitrico [30-32].

Il NOMAC raggiunge rapidamente una concentrazione sierica di picco, entro 2-4 h dall'assunzione, ed ha una prolungata emivita di 46 ore quando combinato con E2, molto più lungo rispetto alla maggior parte dei progestinici: un ulteriore vantaggio per la stabilità dei suoi effetti benefici.

I contraccettivi ormonali hanno il vantaggio di ridurre il tasso

assoluto di qualsiasi tipo di cancro tra gli utenti in di 45 o di 10 per 100 000 anni donna, nello studio del Royal College [33]. Gli autori dichiararono che il bilancio dei rischi di cancro e dei benefici, tuttavia, "può variare a livello internazionale, in base ai modelli di utilizzo contraccettivo orale e l'incidenza di diversi tipi di cancro". Nello studio sopra citato è stata prevalentemente utilizzata la dose alta di EE insieme ad un Pr androgenico: l'uso di NOMAC / E2 potrebbe, teoricamente, dare un bilancio oncologico ancora più favorevole. I contraccettivi ormonali non solo riducono l'incidenza del cancro, ma riducono anche leggermente tutte le cause di mortalità [34]. Perciò gli studi sull'effetto neutrale cardiovascolare, sulla coagulazione e sul metabolismo e sul potente effetto soppressivo endometriale ed ovarico di NOMAC/E2 (Zoely®) dovrebbero essere globalmente considerati quando si sceglie questo CO oltre ai presunti benefici teorici sul seno [35-38].

CONCLUSIONE

Il rischio di cancro al seno sembra essere neutrale con i recenti CO probabilmente per il contenuto estrogenico inferiore e il diverso progestinico rispetto a quelli precedenti [39].

Il NOMAC ha azioni anti-proliferative o, almeno, sembra non aumentare la proliferazione mammaria, [40] come riassunto in Tabella 1. Pertanto gli studi disponibili permettono di affermare che il NOMAC in combinazione con E2 " può risultare neutro in termini di rischio di cancro al seno "[41].

In conclusione, anche se non ci sono ancora dati clinici per confermare che vi è una stimolazione del seno minore con NOMAC/E2 (Zoely®), questo è biologicamente plausibile in base a dati di ricerca recenti e va preso in considerazione nella scelta del contraccettivo ormonale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer . Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson H.G, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
3. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385-389.
4. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:635-48.
5. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17:402-414.
6. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-57.
7. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-850.
8. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47:277-283.
9. Merki-Feld GS, Seeger H, Mueck AO. Proliferative effects of estradiol- or ethinylestradiol-P combinations on human breast cancer cells in an intermittent and a long-term regimen. *Horm Metab Res* 2012; 44:415-421.
10. Duc I, Botella J, Bonnet P, Fraboul F, Delansorne R, Paris J. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:70-74.
11. Shields-Botella J, Duc I, Duranti E, Puccio F, Bonnet P, Delansorne R, et al. An overview of nomegestrol acetate selective receptor binding and lack of estrogenic action on hormonedependent cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87:111-122.
12. Botella J, Duranti E, Duc I, Cognet AM, Delansorne R, Paris J. Inhibition by nomegestrol acetate and other synthetic progestins on proliferation and progesterone receptor content of T47-Dhuman breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50:41-47.
13. Botella J, Duranti E, Viader V, Duc I, Delansorne R, Paris J. Lack of estrogenic potential of progesterone- or 19-nor-progesterone-derived progestins as opposed to testosterone or 19-nortestosterone derivatives on endometrial Ishikawa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:77-84.
14. Catherino WH, Jordan VC. Nomegestrol acetate, a clinically useful 19-norprogesterone derivative which lacks estrogenic activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:239-246.
15. Cahill MA. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 105:16-36.
16. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-P therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:65-73.
17. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climateric* 2012; 15:467-472.
18. Chetrite GS, Thomas JL, Shields-Botella J, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Pasqualini JR. Control of sulfatase activity by nomegestrol acetate in normal and cancerous human breast tissues. *Anticancer Res* 2005; 25:2827-2830.
19. Chetrite G, Paris J, Botella J, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulfatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58:525-531.
20. Chetrite GS, Paris J, Shields-Botella J, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on human estrogen sulfotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2003; 23:4651-4655.
21. Pasqualini JR, Chetrite GS. Correlation of estrogen sulfotransferase activity and proliferation in normal and carcinomatous human breast. A hypothesis. *Anticancer Res* 2007; 27:3219-3225.
22. Chetrite GS, Pasqualini JR. Nomegestrol acetate is an anti-aromatase agent in human MCF-7aro breast cancer cells. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010; 3:417-424.
23. Covey DF, Hood WF, McMullan PC. Studies of the inactivation of human placental aromatase by 17 alpha-ethynyl-substituted 10 beta-hydroperoxy and related 19-nor steroids. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:1671-1674.
24. Killinger DW, Perel E, Daniilescu D, Kharlip L, Blackstein ME. Aromatase activity in the breast and other peripheral tissues and its therapeutic regulation. *Steroids* 1987; 50:523-536.
25. Pasqualini JR, Chetrite G. The anti-aromatase effect of progesterone and of its natural metabolites 20alpha- and 5alpha-dihydroprogesterone in the MCF-7aro breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2008; 28:2129-2133.
26. Purohit A, Lai LC, Singh A, Coldham NG, Ghilchik MW, Reed MJ, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on aromatase and DNA polymerase alpha activities in breast tumours. *J Steroid Biochem* 1989; 34:443-446.
27. Satoh T, Itoh S, Seki T, Nomura N, Yoshizawa I. On the inhibitory action of 29 drugs having side effect gynecomastia on estrogen production. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 82: 209-216.
28. Li J, Xu LZ, He KL, Guo WJ, Zheng YH, Xia P, et al. Reversal effects of nomegestrol acetate on multidrug resistance in adriamycin-resistant MCF7 breast cancer cell line. *Breast Cancer Res* 2001; 3:253-263.

29. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16:458-467.
30. Simoncini T, Caruso A, Garibaldi S, Fu XD, Giretti MS, Baldacci C, et al. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells using norgestrel acetate. *Obstet Gynecol* 2006; 108:969-878.
31. Williams JK, Cline JM, Honore EK, Delansorne R, Paris J. Coadministration of norgestrel acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator responses in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1288-1294.
32. Zerr-Fouineau M, Jourdain M, Boesch C, Hecker M, Bronner C, Schini-Kerth VB. Certain progestins prevent the enhancing effect of 17 β -estradiol on NO-mediated inhibition of platelet aggregation by endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:586-593.
33. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
34. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82:221-229.
35. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15:314-325.
36. Mueck A.O., Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception *Steroids* 2011; 76(6): 531-539
37. Lello S. Norgestrel acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010 Mar 26;70(5):541-59
38. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of norgestrel acetate. *Maturitas*. 2012 Apr;71(4):345-53
39. Hilakivi-Clarke L de Assis S. and Warri A., Exposures to Synthetic Estrogens at Different Times During the Life, and Their Effect on Breast Cancer Risk *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013 Mar;18(1):25-42.
40. Shields-Botella J, Chetrite G, Meschia S., Pasqualini J.R. Effect of norgestrel acetate on estrogen biosynthesis and transformation in MCF-7 and T47-D breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005 (93): 1-13
41. Ruan X, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H, Chen R, Yu Q, Mueck AO, Neubauer H. Norgestrel acetate sequentially or continuously combined to estradiol did not negatively affect membrane-receptor associated progestogenic effects in human breast cancer cells. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Nov;28(11):863-6

L'estrogeno naturale nella contraccezione ormonale: rivoluzione o evoluzione?

Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Marisa Orrù, Monica Pilloni, Maria Francesca Marotto, Maria Elena Malune, Manuela Neri, Stefania Cornacchia, Chiara Puletti, Pierina Zedda, Stefano Lello, Gian Benedetto Melis

CLINICA GINECOLOGICA ED OSTETRICA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI, DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, SEZIONE MATERNO INFANTILE, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI, DIPARTIMENTO ASSISTENZIALE INTEGRATO (DAI) MATERNO INFANTILE

ABSTRACT

{ITA} La innovazione delle nuove preparazioni contraccettive è stata l'introduzione degli estrogeni naturali, quali l'estradiolo valerato (E2V) e l'estradiolo micronizzato (E2), per aumentare la sicurezza del preparato. Gli estrogeni naturali inducono minor sintesi di proteine a livello epatico, quali SHBG, angiotensinogeno e fattori coinvolti nel processo della coagulazione ed una minore interferenza sulla sintesi lipidica rispetto all'EE. L'utilizzo di questi composti ha reso necessario un adeguamento della componente progestinica, per correggere lo scarso controllo del ciclo fornito da preparati contenenti E2V o E2 al posto dell'EE. La scelta è quindi caduta su prodotti caratterizzati da un potente effetto progestinico a livello endometriale come il dienogest (DNG), che è stato associato all'E2V, e il NOMAC, estremamente sicuro dal punto di vista metabolico e cardiovascolare, in combinazione con E2. Il potente effetto progestinico a livello endometriale di entrambi questi prodotti determina una riduzione importante del sanguinamento da privazione fino alla sua possibile scomparsa, ponendo l'indicazione all'utilizzo di questi composti per il trattamento dei vari disordini del ciclo mestruale.

{ENG} The innovation of the latest contraceptive preparations is the use of natural estrogens such as valerate estradiol and micronized estradiol to improve the safety. The real advantage of the use of natural estrogens than EE is that they induce less epatic activity in regards to the synthesys of SHBG, angitensinogen and other factors. The use of such new estrogens has compelled the combination with more appropriate and potent progestins such as dienogest (DNG) and NOMAC, combined to valerate estradiol and to micronized estradiol respectively. Such specific combinations are able to minimize the bleeding up to induce endometrial atrophy and for this are more indicated for the treatment of menstrual disorders.

INTRODUZIONE

I contraccettivi orali (CO) sono la combinazione di un composto ad azione estrogenica e uno ad azione progestinica. Sebbene sia la componente progestinica quella deputata al meccanismo di inibizione dell'ovulazione, nella maggior parte dei CO al progestinico è associato un estrogeno sintetico, l'etinilestradiolo (EE), per garantire un effetto stabilizzante a livello dell'endometrio. Sin dalla introduzione dei CO sono stati sviluppati diversi progestinici, mentre la componente estrogenica è stata rappresentata per lungo tempo dal solo EE. Nel panorama dei CO è stata un'innovazione l'introduzione degli estrogeni naturali, quali l'estradiolo valerato (E2V) e l'estradiolo micronizzato (E2) al posto dell'EE, al fine di minimizzare ulteriormente gli effetti collaterali estrogeno correlati e di aumentare la sicurezza del preparato. L'E2V è la forma esterificata del 17 β -estradiolo (E2), il più potente estrogeno endogeno umano. Un mg di E2V equivale a 0.76 mg di E2. L'E2V è assorbito e metabolizzato a livello intestinale ed idrolizzato a E2 e acido valerianico a livello epatico. Il 95% dell'E2V è metabolizzato prima di entrare a far parte del circolo sistemico. A livello del circolo si trova in gran parte come estrone (E1), estrone solfato (ES) e estrone glucuronide (EG). Il 38% dell'E2 è legato alla proteina veicolante gli steroidi (Sex Hormone Binding Globuline, SHBG), il 60% all'albumina e

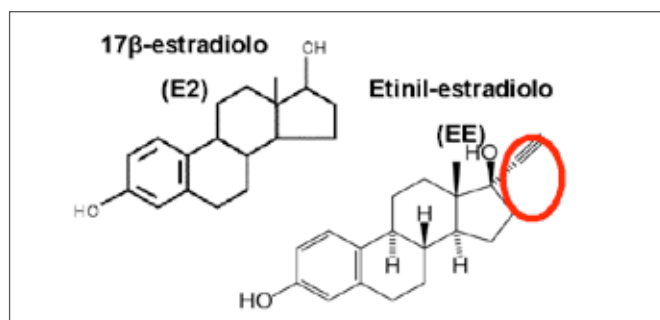


Figura 1. Differenze strutturali tra E2 e EE.

il 2-3% circola in forma libera. La sua biodisponibilità è meno del 10%. Di conseguenza, solo una piccola frazione di E2 esplica l'azione estrogenica. L'emivita varia da 13 a 20 ore, grazie al ricircolo entero-epatico e alla circolazione del pool di ES e EG, mentre l'E2 ha un'emivita plasmatica di 90 minuti. L'E2 e i suoi metaboliti sono prevalentemente escreti con le urine e meno del 10% con le feci. L'E2 ha un'azione inferiore rispetto all'EE per quanto concerne l'induzione di proteine a livello epatico (SHBG, Angiotensinogeno e fattori coinvolti nel processo della coagulazione ematica) perchè, al contrario dell'EE non ha il gruppo etinilico in posizione 17 che ne previene l'idrossilazione e la glicuronoconiugazione epatica (1, Figura 1).

Inoltre, non interferisce come l'EE sulla sintesi di lipoproteine e trigliceridi [2, 3]. L'effetto sui lipidi sembra essere migliore con le formulazioni contenenti E2; da un confronto con EE 50 mcg, è emerso che l'utilizzo di 4 mg di E2 /2 mg estriolo (E3) si associa a riduzione del colesterolo totale, dei fosfolipidi e delle alfa-lipoproteine, mentre EE 50 mcg ad un aumento significativo di trigliceridi e beta-lipoproteine [4].

Il progresso compiuto nella componente estrogenica ha inevitabilmente coinvolto anche quella progestinica, con l'obiettivo di correggere lo scarso controllo del ciclo fornito da preparati contenenti E2V o E2 al posto dell'EE. I progestinici sono composti di sintesi derivati dal testosterone o dal progesterone (P). Nella contraccezione ormonale svolgono il ruolo di sopprimere l'ovulazione grazie alla loro azione progestinica, ma ogni molecola è caratterizzata da azioni diverse in base alla struttura chimica che la caratterizza. I progestinici meno recenti vengono classificati in tre generazioni in base allo steroide da cui derivano: P, 17-OH-P o testosterone; i progestinici più recenti sono rappresentati da drospirenone (DRSP), dienogest (DNG) e Nomegestrolo Acetato (NOMAC). A tal proposito sono stati introdotti in associazione con E2V e E2 il DNG e il NOMAC, rispettivamente, entrambi caratterizzati da un potente effetto progestinico a livello endometriale.

Dal punto di vista dell'efficacia contraccettiva, l'effetto inibitorio sull'ovulazione di preparati contenenti estrogeni naturali era già stata documentata in studi pubblicati diversi anni fa; ciò che mancava a tali preparati era un controllo soddisfacente del ciclo, che ne ha impedito l'utilizzazione clinica [5-7]. Attualmente, grazie all'introduzione dei nuovi progestinici dotati di un potente effetto endometriale, l'utilizzo dell'estrogeno naturale in contraccezione è stato riproposto in due diverse formulazioni, la prima in un regime quadrifasico con associazione di E2V e DNG, la seconda in un regime monofasico con E2 1,5 mg e NOMAC 2,5 mg.

DIENOGEST

Il DNG è un derivato del noretisterone (NET). Similmente ai derivati del NET, il DNG ha un'elevata biodisponibilità (>90%), diversamente da quanto accade per altri derivati del P. Il DNG ha una breve emivita (circa 10 ore) che deriva dalla sua affinità con il NET. Lo steady state viene raggiunto in 2 giorni. Non ci sono effetti di accumulo e ciò è dovuto alla sua assente affinità per la SHBG. Conseguenza diretta di ciò è che il DNG non spiazzia il testosterone dal legame con le SHBG, il che lo differenzia dagli altri derivati del C-19 nortestosterone [8]. Il DNG non ha proprietà estrogeniche né androgeniche, mentre mostra attività di tipo antiandrogenico, grazie al gruppo cianmetilico in posizione 17α (Figura 2).

Ha una scarsa attività glucocorticoide, caratteristica importante per le ripercussioni in campo tromboembolico sia venoso che arterioso [8, 9]. La proprietà più importante è il suo potente effetto progestinico sull'endometrio, descritto in svariati studi inclusi studi istologici di sicurezza endometriale [10-12]. Il principale effetto del P è quello di indurre una modificazione in senso secretivo dell'endometrio. A lungo termine l'effetto del DNG è quello di indurre atrofia, ed è per questo motivo che il DNG è stato proposto per diversi utilizzi clinici, dalla contraccezione, alla menopausa e all'endometriosi [8, 10,11].

Il marcato effetto endometriale del DNG lo ha reso il pro-

gestinico ideale da associare al CO contenente l'E2V. Tutti i precedenti tentativi di introdurre gli estrogeni naturali nelle pillole contraccettive sono falliti a causa dello scarso controllo del ciclo fornito da questi preparati. L'associazione del DNG al E2V in un regime di tipo quadrifasico con uno "step down" della componente estrogenica e un contemporaneo "step up" di quella progestinica sembrerebbe invece in grado di conferire stabilità all'endometrio.

Il DNG inibisce la follicologenesi per lo più a livello periferico, mostrando soltanto deboli effetti centrali: trattando donne con cicli mestruali regolari con 2 mg/die di DNG, il P sierico si riduce a livelli anovulatori, ma non vi sono significative modificazioni dei livelli di FSH e di LH [13,14].

La stessa dose di 2 mg/die usata nel trattamento dell'endometriosi, nonostante inibisca l'ovulazione, permette un'attività follicolare sufficiente per mantenere l'E2 ai livelli della fase follicolare precoce (30-50 pg/ml). Tali livelli non riattivano le lesioni endometriosiche, ma sono sufficienti ad evitare le vampate di calore e la perdita di massa ossea [15].

La somministrazione di alte dosi giornaliere di DNG (20 mg/die) per 24 settimane non ha indotto effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo lipidico, sugli enzimi epatici, sui parametri emostatici e sugli ormoni tiroidei [16].

ESTRADIOLO VALERATO/DIENOGEST

L'associazione di E2V e DNG è disponibile come contraccettivo ormonale in un articolato regime di tipo quadrifasico. L'effetto biologico di 2 mg/die di E2V corrisponde approssimativamente a 10 mcg di EE per quanto riguarda gli effetti a livello dell'asse ipotalamo ipofisi e per gli effetti a livello dei tessuti bersaglio periferici [17]. L'associazione con il DNG in un regime quadrifasico è finalizzata ad ottenere un preparato in grado di inibire l'ovulazione e minimizzare i sanguinamenti irregolari, oltre che dimostrare la migliore tollerabilità metabolica e sulla coagulazione rispetto ai preparati con l'EE. Lo schema prevede una progressiva riduzione della componente estrogenica associata ad un aumento del dosaggio del progestinico, seguiti da un breve periodo di hormone free-interval (2 giorni). Il razionale di tale regime consiste in una predominanza estrogenica iniziale finalizzata a preparare l'endometrio all'attività progestinica di metà ciclo; le crescenti dosi di DNG forniscono stabilità allo stroma endometriale, soprattutto nelle fasi intermedie e finali del ciclo. Il controllo del ciclo è un obiettivo da cui non è possibile prescindere nel-

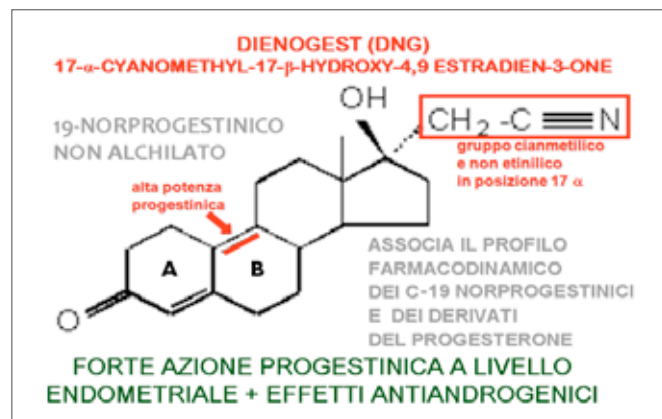


Figura 2. Formula di struttura del Dienogest

la formulazione di un nuovo contraccettivo, dal momento che rappresenta uno dei principali eventi avversi nei primi cicli di terapia (30-50%) e una delle principali cause di abbandono del metodo. Questo aspetto riveste ancora più importanza quando la componente estrogenica non è l'EE, ma un estrogeno naturale, meno potente dell'EE e, soprattutto, con una minore permanenza nel circolo epatico e sistemico. L'associazione del DNG in un regime quadrifasico ha permesso di risolvere in maniera più che soddisfacente questo aspetto. I dati raccolti hanno dimostrato un efficace controllo del ciclo; in particolare, si è evidenziato rispetto ad altri gruppi di pazienti trattate con altre formulazioni estroprogestiniche: minore percentuale di sanguinamenti programmati, maggiore insorgenza di amenorrea, minore durata e intensità del sanguinamento programmato. I sanguinamenti non programmati si sono verificati per lo più nel primo mese di trattamento; la maggior parte di tali episodi è stata definita come spotting o sanguinamento di leggera entità, di durata inferiore rispetto agli altri gruppi e contemporaneo miglioramento della dismenorrea [18-20].

Risulta implicita la possibilità di utilizzare questo contraccettivo nel trattamento dei flussi mestruali abbondanti (FMA), tanto che è stato dimostrato che l'efficacia di E2V/DNG per il trattamento dei FMA è significativamente più alta rispetto al placebo [21, 22], e per questo motivo E2V/DNG è stato registrato anche per il trattamento di tale disordine del ciclo mestruale. Per quanto riguarda l'effetto di E2V/DNG sul metabolismo glucidico, lipidico e sui fattori della coagulazione, è stato dimostrato che il suo impatto è inferiore rispetto al CO di riferimento che contiene quale progestinico il levonorgestrel [23, 24]. Recentemente è stato dimostrato che E2V/DNG è capace di migliorare la resistenza periferica all'insulina in giovani donne con PCOS [25]. Peraltro, lo scarso effetto del E2 sulle proteine epatiche, compresa la SHBG, e l'effetto del E2 a livello centrale e periferico giustificano i risultati ottimali ottenuti in corso di trattamento con E2V/DNG sui parametri della sessualità (desiderio, soddisfazione) [26].

NOMEGESTROLO ACETATO (NOMAC)

Il NOMAC è un derivato del 19-norP. Lo sviluppo di questo progestinico è stato incoraggiato alla luce dell'elevato profilo di sicurezza di questa molecola, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare e metabolico, unito ad una potente attività progestinica, più marcata di quella del P naturale [27]. Il potente effetto progestinico, soprattutto a livello endometriale, ha reso il NOMAC un composto candidato all'utilizzo in associazione con E2 in un contraccettivo di tipo monofasico. Il NOMAC raggiunge la concentrazione di picco plasmatico (Cmax) dopo 2-3 ore. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 65%. Circola nel plasma legato all'albumina, mentre non si lega alla SHBG. Viene metabolizzato a livello epatico dal sistema del citocromo P450 (CYP450). Il NOMAC è caratterizzato da una lunga emivita (circa 48 ore); nonostante ciò le concentrazioni plasmatiche si mantengono relativamente basse (4,5 ng/mL), anche se si può verificare un accumulo iniziale sino a 15 ng/mL [28]. In relazione alla sua struttura chimica (Figura 3), il NOMAC è un potente agonista recettoriale dei recettori del P ed ha attività antiestrogenica. Ha una moderata attività antiandrogenica e nessuna attività di tipo androgenico; non ha attività di tipo glucocorticoide e

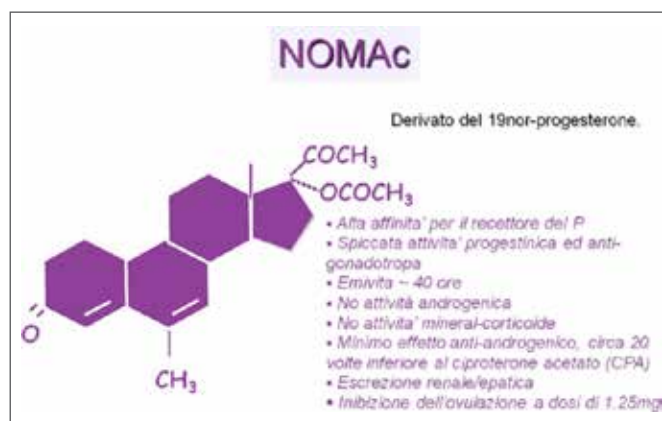


Figura 3. Formula di struttura del Nomegestrolo acetato

nessuna affinità per i recettori mineralcorticoidi [29-33]. La somministrazione di NOMAC 75 mcg/die tramite impianto sottocutaneo inibisce lo sviluppo della vascolarizzazione endometriale, sovvertendone l'architettura e rendendo l'endometrio inadatto all'impianto [34, 35].

In uno studio in aperto randomizzato, la somministrazione percutanea di E2 (1.5 mg/die dal giorno 1 al giorno 24) associato a NOMAC 5 mg/die (giorni 11-24) determina la trasformazione dell'endometrio in un endometrio di tipo secretivo indenne da sviluppo di iperplasia [36].

Il NOMAC alla dose di 1.25 mg/die inibisce efficacemente l'ovulazione e lo sviluppo follicolare; sopprime inoltre i picchi di LH, FSH e P; e riduce la frequenza della pulsilità del LH e la risposta del LH alla somministrazione esogena di GnRH [37, 38].

ESTRADIOLO/NOMAC

L'associazione di E2 1,5 mg /NOMAC 2,5 mg (E2/NOMAC) inibisce in modo efficace l'ovulazione e la crescita follicolare [39]. Lo schema di somministrazione 24/4 sembra maggiormente efficace rispetto al regime 21/7 [40]. Con questo regime, infatti, si riesce ad ottenere una più sostenuta inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisario e della secrezione di estradiolo da parte dell'ovaio [40].

L'associazione E2/NOMAC sembra possedere un favorevole profilo metabolico: non modifica infatti i livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi. Per quanto riguarda il versante glucidico, 6 cicli di trattamento con E2/NOMAC non hanno indotto modificazioni della risposta della glicemia e dell'insulina ad un carico orale di glucosio [40]. L'incremento della proteina C reattiva (indice di flogosi, marker del rischio cardiovascolare arterioso) è inferiore rispetto ad altri gruppi di trattamento [41]. E2 /NOMAC non modifica significativamente la pressione arteriosa [41].

Da un punto di vista emocoagulativo, E2/NOMAC non modifica i frammenti di protrombina 1 e 2, non modifica il D-dimero, non aumenta in modo significativo la resistenza alla proteina C attivata, modifica lievemente l'ATIII, la proteina C, i fattori II, VIIa e VIII, determina un minimo incremento del fattore VIIc [41, 42].

E2/NOMAC è dotato di un profilo favorevole dal punto di vista del rischio tromboembolico venoso. Recenti dati hanno, inoltre, confermato che l'assetto endocrino in corso di E2/NO-

MAC permette di mantenere un normale metabolismo osseo, tanto che dopo due anni di trattamento non si osserva alcuna modificazione della densità minerale ossea parimenti a un CO con EE e levonorgestrel [43].

Il motivo dello scarso controllo del ciclo esercitato dell'E2 utilizzato in contraccezione consiste nel fatto che a livello delle cellule endometriali i progestinici inducono la conversione dell'E2 in E1 attraverso la 17 estradiolo deidrogenasi di tipo 2. A causa della debolissima attività biologica dell'E1, la proliferazione endometriale si interrompe e causa sanguinamenti irregolari; tale reazione avviene solo in presenza dell'E2, poiché l'EE non è un substrato per tale reazione [44, 45]. E2/NOMAC sembra caratterizzarsi per un ridotto sanguinamento rispetto ad altri CO contenenti EE, sia in termini di durata che di entità, per un aumento di cicli con amenorrea e per una simile incidenza di sanguinamenti irregolari [46].

Lo studio che ha permesso la registrazione dell'E2/NOMAC ha dimostrato che tale CO ha un basso indice di Pearl, un controllo del ciclo ottimale, in considerazione del fatto che la frequenza dello spotting si riduce progressivamente nel corso dei

cicli di assunzione, mentre l'assenza del bleeding da privazione persiste per più tempo [47].

CONCLUSIONI

L'introduzione dei nuovi contraccettivi contenenti estrogeni naturali associati a DNG o NOMAC ha consentito un miglioramento della sicurezza metabolica ed emocoagulativa dei CO, tanto che oggi quando non esistano controindicazioni all'uso degli estrogeni, i CO con l'estrogeno naturale devono essere considerati di prima scelta. Per questi CO rimane un importante compito per il medico prescrittore: un corretto counselling che indichi alla donna la possibilità che non si verifichi il bleeding da privazione (la falsa mestruazione in corso del periodo libero dalla assunzione del CO). È verosimile che quando correttamente informata della non necessità del bleeding in corso di assunzione dei CO, la donna non possa che vedere in tale caratteristica un vantaggio piuttosto che uno svantaggio, proprio in relazione alle diverse problematiche che molte donne accusano in relazione al periodo peri e mestruale [48].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Kuhn W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta-estradiol. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:966-73.
2. Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. *Int J Womens Health*. 2010;2:279-90.
3. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010;81:8-15.
4. Bostofte E, Hemmingsen L, Møller KJ, Serup J, Weber T. Serum lipids and lipoproteins during treatment with oral contraceptives containing natural and synthetic oestrogens. A controlled double-blind investigation. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;87:855-64.
5. Serup J, Bostofte E, Larsen S, Westergaard J. Effectivity and acceptability of oral contraceptives containing natural and artificial estrogens in combination with a gestagen. A controlled double-blind investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1981;60:203-6.
6. Csemiczky G, Dieben T, Coeling Bennink HJ, Landgren BM. The pharmacodynamic effects of an oral contraceptive containing 3 mg micronized 17beta-estradiol and 0.150 mg desogestrel for 21 days, followed by 0.030 mg desogestrel only for 7 days. *Contraception*. 1996;54:333-8.
7. Hirvonen E, Allonen H, Anttila M, Kulmala Y, Ranta T, Rautiainen H, Sipilä P, Ylöstalo P. Oral contraceptive containing natural estradiol for premenopausal women. *Maturitas*. 1995;21:27-32.
8. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008;61:151-7.
9. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, Kato S, Mizuguchi K. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008;73:222-31.
10. Gräser T, Müller A, Mellinger U, Mück AO, Lippert TH, Oettel M. Continuous-combined treatment of the menopause with combinations of oestradiol valerate and dienogest - a dose-ranging study. *Maturitas*. 2000;35:253-61.
11. Gräser T, Koytchev R, Müller A, Oettel M. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/dienogest combinations and Kliogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2000;3:109-18.
12. Bitzer J, Parke S, Roemer T, Serrani M. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health*. 2011;3:127-32.
13. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, Schuett B. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1704-13.
14. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, Tokado H, Imada K, Mizuguchi K. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:636-41.
15. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25:633-41.
16. Schindler AE, Henkel A, Moore C, Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:507-14.

17. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:400-8.
18. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009;80:436-44.
19. Hoy SM, Scott LJ. Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception. *Drugs*. 2009;69:1635-46.
20. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012;71:337-44.
21. Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health*. 2013;5:313-21.
22. Jensen J, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117:777-87.
23. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2011;31:573-84.
24. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11:159-70.
25. De Leo V, Fruzzetti F, Musacchio MC, Scolaro V, Di Sabatino A, Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2013 Jun 13. pii: S0010-7824(12)00813-X. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.003. [Epub ahead of print]
26. Caruso S, Agnello C, Romano M, Ciani S, Lo Presti L, Malandrino C, Ciani A. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med*. 2011;8:2841-50.
27. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010;70:541-59.
28. Duc I, Botella J, Delansorne R, Paris J. Interaction of [3H]nomegestrol acetate with cytosolic progesterone receptors from the rat uterus. *Steroids*. 1991;56:325-8.
29. Botella J, Duc I, Delansorne R, Paris J, Lahlou B. Regulation of rat uterine steroid receptors by nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;248:758-61.
30. Botella J, Paris J, Lahlou B. The cellular mechanism of the antiandrogenic action of nomegestrol acetate, a new 19-nor progestagen, on the rat prostate. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;115:544-50.
31. Duc I, Botella J, Bonnet P, Fraboul F, Delansorne R, Paris J. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45:70-4.
32. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7-S16.
33. Paris J, Botella J, Fournau P, Bonnet P, Thevenot R. Extinction of mineralocorticoid effects in 19-norprogesterone derivatives: structure-activity relationships. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;243:288-91.
34. Barbosa IC, Maia H Jr, Coutinho E, Lopes R, Lopes AC, Noronha C, Botto A. Effects of a single Silastic contraceptive implant containing nomegestrol acetate (Uniplant) on endometrial morphology and ovarian function for 1 year. *Contraception*. 2006;74:492-7.
35. Barbosa I, Coutinho E, Hirsch C, Ladipo O, Olsson SE, Ulmsten U. Effects of a single contraceptive Silastic implant containing nomegestrol acetate on ovarian function and cervical mucus production during 2 years. *ertil Steril*. 1996;65:724-9.
36. Foidart JM, Béliard A, Hedon B, Ochsenbein E, Bernard AM, Bergeron C, Thomas JL. Impact of percutaneous oestradiol gels in postmenopausal hormone replacement therapy on clinical symptoms and endometrium. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:305-10.
37. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, Paris J. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1199-204.
38. Couzinet B, Young J, Kujas M, Meduri G, Brailly S, Thomas JL, Chanson P, Schaison G. The antigonadotropic activity of a 19-nor-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4191-6.
39. Chabbert-Buffet N, Chassard D, Ochsenbein E, Thomas JL, Christin-Maitre S. Inhibition of ovulation by NOMAC/E2, a novel monophasic oral contraceptive combining nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol: a double-blind, randomised, dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16:76-84.
40. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2011;26:1338-47.
41. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16:444-57.
42. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, Aiach M, Scarabin PY. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*. 2011;105:560-7.

43. Sørdal T, Grob P, Verhoeven C. Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate/17 β -estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:1279-85.
44. Gurpide E, Marks C. Influence of endometrial 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity on the binding of estradiol to receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:252-5.
45. Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Miller J, Ferrer K, Bulun SE.. Stromal PRs mediate induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrial epithelium: a paracrine mechanism for inactivation of E2. *Mol Endocrinol.* 2001;15:2093-105.
46. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T.. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15:314-25.
47. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneeapanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T.. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16:430-43.
48. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1311-9.

Lo Stress Ossidativo e le sue implicazioni nella salute femminile

Ascanio Polimeni, Cristiana Aperio
REGENERA RESEARCH GROUP, ITALIA

ABSTRACT

{ITA} Nell'ultimo ventennio l'importanza del ruolo giocato dal sistema antiossidante nelle cellule degli organismi aerobi, è stata universalmente riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale.. Questa breve review ha lo scopo di esporre in particolare qual è il ruolo giocato dallo Stress Ossidativo nelle patologie legate alle varie fasi della vita della donna fin dall'adolescenza. Il controllo del bilancio ossidativo, attraverso la sua valutazione ed il monitoraggio, in varie situazioni critiche della vita femminile (età fertile, menopausa e post-menopausa) si potrebbe rivelare di grande utilità nella prevenzione e risoluzione dei disturbi che caratterizzano le varie fasi della vita della donna con i disturbi ad esse collegati (sindrome pre-mestruale, problemi di fertilità, depressione, rischio cardiovascolare, osteoporosi) e nel rallentare il processo di invecchiamento con l'insorgenza dei disturbi ad esso inevitabilmente correlati.

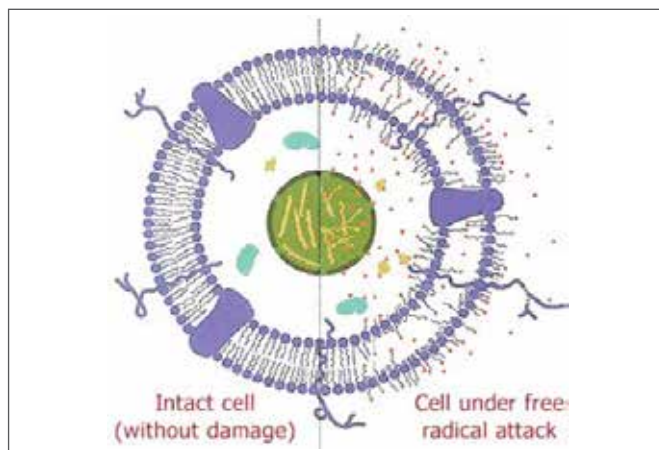
{ENG} In the past twenty years the role of oxidative stress was universally recognized by scientific international community. Actually we know that the oxidative stress modulates aging process and is a Key factor in the onset, evolution and resolution of several women's diseases. This short review wants to show how evaluating and monitoring the oxidative balance might provide a base for the development of new strategies in the management of diseases related to the stages of women's life (pre-menstrual syndrome, fertility problems, depression, cardiovascular disease, osteoporosis) and preventing and slowing the diseases strongly linked to aging.

INTRODUZIONE

È noto ormai da tempo il coinvolgimento di una condizione di stress ossidativo come denominatore comune nella patogenesi di svariate patologie croniche. Anche le più moderne e complesse teorie sul ruolo dello stress ossidativo, in processi tanto fisiologici quanto patologici, confermano che un equilibrio tra produzione di specie ossidanti e difese antiossidanti sia indispensabile per preservare la salute umana e la longevità. Lo squilibrio nel bilancio ossidativo è caratteristico di molte malattie e di tutte quelle su base infiammatoria cronica, anche se la causa nell'alterazione dello stato redox, non è sempre la stessa poiché in alcune è dovuta ad un'umentata produzione di specie reattive, in altre ad una riduzione delle difese antiossidanti ed infine, in alcuni casi alla combinazione di entrambi i meccanismi.

Ad oggi in molti casi non è ancora possibile stabilire se i radicali liberi sono la causa oppure l'effetto delle lesioni che caratterizzano le malattie in cui sono coinvolti. Ciò che è ormai assodato è che a prescindere dalla causa che determina un aumento dei ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno) all'interno della cellula, nel momento in cui tali molecole sono presenti in concentrazioni superiori ai livelli normali, esse sono in grado di attaccare qualunque substrato della cellula con cui entrano in contatto causando alterazioni funzionali e strutturali al fine di raggiungere il proprio equilibrio.

Le strutture cellulari così alterate perdono a loro volta la sta-



bilità chimica e si innesca un processo radicalico a catena che amplifica il danno a livello cellulare e che, se non viene opportunamente bloccato, amplifica il danno a livello tissutale e poi, in seguito al meccanismo di propagazione, a livello d'organo e infine sistemico.

Il ROS sono coinvolti direttamente nel danno cellulare e tissutale che si riscontra in almeno 50 diverse malattie (malattia aterosclerotica, nel diabete mellito, nelle malattie su base infiammatoria, in corso di tumori e in alcune epato- e broncopneumopatie). In generale, tuttavia, non vi è patologia umana

nella quale non sia documentabile un qualche ruolo patogeno delle specie reattive dell'ossigeno (neuropatie, endocrinopatie, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, colite ulcerosa, pancreatite, malattie metaboliche, ecc.).

L'invecchiamento è il periodo della vita in cui molte delle patologie in cui i radicali liberi sono coinvolti si manifestano con particolare incidenza. Recentemente il ruolo dello stress ossidativo nell'invecchiamento ha cominciato ad essere investito del ruolo di direttore d'orchestra nel complesso processo multifattoriale responsabile alterazioni morfo-funzionali proprie dell'aging [1].

E' stato ad esempio dimostrato che i ROS inducendo il danno ossidativo causano, la progressiva perdita della funzionalità cellulare, l'insufficienza del sistema cui la cellula appartiene e la senescenza dell'organismo.

La teoria sul coinvolgimento dei radicali liberi nell'invecchiamento è attribuibile a Denham Harman che nel 1956 avanzò l'ipotesi che le Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) normalmente prodotte nell'organismo dal fisiologico metabolismo cellulare potessero essere messe in relazione con il processo di invecchiamento[2].

Nell'ultimo ventennio l'importanza del ruolo giocato dal sistema antiossidante nelle cellule degli organismi aerobi, che si è evoluto negli anni come strategia difensiva nei confronti dell'ingiuria ossidativa è stata universalmente riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale. Di conseguenza il ruolo dei ROS e dei Radicali Liberi come importanti regolatori dei pathways intracellulari e quello dello squilibrio degli enzimi antiossidanti, così come il ruolo dell'incremento dello Stress Ossidativo nel processo di invecchiamento e nell'insorgenza, nell'evoluzione e nella eventuale risoluzione di molte patologie sono stati argomenti oggetto di aumentato interesse.

Questa review ha lo scopo di esporre in particolare qual è il ruolo giocato dallo Stress Ossidativo nelle patologie legate alle varie fasi della vita della donna a partire dall'adolescenza fino ad arrivare al critico periodo della menopausa e della post

menopausa. Lo scopo principale è da ricercarsi dal crescente interesse sugli effetti del controllo del bilancio ossidativo, attraverso la sua valutazione ed il monitoraggio, in varie situazioni critiche della sfera femminile quali in particolare quelle legate ai problemi relativi al concepimento, con uno sguardo rivolto anche alle problematiche andrologiche legate ai ROS, che sono in rapida crescita e al periodo post menopausale, dal momento che l'allungamento della vita media espone la donna ad un accresciuta esposizione malattie contro le quali sono protette dall'assetto ormonale tipico dell'età fertile (depressione rischio cardiovascolare, osteoporosi).

LO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una particolare condizione di disequilibrio biochimico, provocata da un'accentuazione in senso pro-ossidante dei processi ossidativi e riduttivi che hanno luogo continuamente in ogni cellula, quale espressione fisiologica della normale attività cellulare.

Lo stress ossidativo può essere il risultato di un'aumentata produzione di specie reattive, oppure di una riduzione delle difese antiossidanti, o della combinazione di ambedue i meccanismi. Inoltre può avere anche origini esterne alla cellula nel caso in cui ci sia un'aumentata esposizione a fonti di molecole ossidanti (fumo di sigaretta, radiazioni, alcuni farmaci, esercizio fisico non adeguato), oppure un ridotto intake di molecole con funzione antiossidante con l'alimentazione. Una condizione di stress ossidativo è caratterizzata indipendentemente dai meccanismi che la determinano da un'eccessiva presenza di Radicali Liberi.

I RADICALI LIBERI

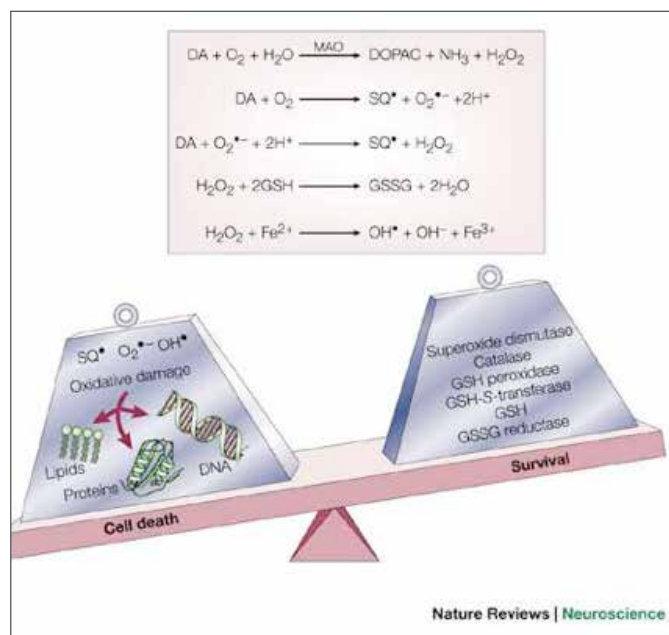
I Radicali Liberi sono molecole dalla vita breve che contengono uno o più elettroni spaiati negli orbitali periferici degli atomi costitutivi. Questa conformazione li rende altamente instabili perciò tendono a sottrarre l'elettrone mancante ad atomi o molecole vicini al fine di raggiungere la stabilità, o inerzia chimica.

I radicali liberi vengono classificati sulla base della natura dell'atomo al quale appartiene l'orbitale con l'elettrone spaiato. Esistono, quindi, radicali liberi centrati sull'ossigeno, sul carbonio, sull'azoto, o sul cloro, solo per citare quelli di più immediato interesse in patologia umana.

I Radicali Liberi sono una sottofamiglia della più grande famiglia delle specie reattive che analogamente ai radicali liberi si classificano sulla base degli atomi coinvolti (specie reattive dell'ossigeno ROS, specie reattive dell'azoto RNS)

Poiché l'ossigeno è uno degli elementi quantitativamente più importanti della materia vivente, e la fonte primaria della vita attraverso la respirazione cellulare determina continuamente la formazione di specie chimiche con caratteristiche di reattività. La famiglia dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) comprende un insieme di specie reattive derivanti dall'ossigeno, sia di natura radicalica che non, che hanno molteplici implicazioni nella modulazione di processi fisiologici a livello cellulare. I ROS hanno tutti la tendenza più o meno spiccata ad ossidare vari substrati organici (carboidrati, lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi, ecc.).

Tutte le specie chimiche reattive, radicaliche o meno, possiedono attività ossidante:



Equilibrio tra produzione ed eliminazione di specie ossidanti

l'ossidazione consiste nel trasferimento di uno o più elettroni da una molecola all'altra con lo scopo di raggiungere la stabilità o inerzia chimica, condizione garantita dalla presenza di elettroni disposti in coppie. Il processo di ossidazione è la base chimica dello stress ossidativo.

I ROS sono molecole indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo perché svolgono un ruolo di regolazione in svariati processi. La loro importanza è confermata dal fatto in ciascun sito cellulare, vengono prodotte molecole diverse di specie reattive funzionali all'espletamento di processi biochimici specifici per quel distretto cellulare. Le principali funzioni svolte dai radicali liberi sono:

- » Promuovere l'espressione dei geni che sintetizzano molecole ad azione antiossidante
- » Fungere da molecole segnale
- » Partecipare alla difesa antimicrobica - ione superossido O_2^-

Però è anche vero che sono potenzialmente dannose per la cellula. Questa duplice funzione è probabilmente dovuta a differenze nella produzione di ROS sia per durata che per quantità.

VARI TIPI DI STRESS OSSIDATIVO

Quando per qualche motivo la bilancia ossidativa non è più in equilibrio e si verifica un aumento di specie reattive, per aumento o squilibrio nell'attività metabolica della cellula per interferenza con la fisiologica attività cellulare da parte di fonti esterne di ROS o perché la produzione di radicali liberi non è più adeguatamente controllata dai sistemi di difesa antiossidanti, si verificano una serie di alterazioni funzionali e strutturali della cellula, che possono condurre all'apoptosi o addirittura alla necrosi.

Riassumendo una condizione di stress ossidativo è il risultato: dell'aumento dell'attività metabolica cellulare (fonti endogene);

- » dell'azione di agenti (fonti esogene: l'esposizione a radiazioni, a raggi UV, al fumo di sigaretta che determinano un aumento di ROS nella cellula.
- » della riduzione delle difese antiossidanti dovuto ad

SPECIE REATTIVE

Dell'OSSIGENO (ROS)

Radicaliche

- » anione superossido $O_2^{\bullet -}$
- » radicale idrossile $HO^{\bullet}$
- » radicale perossile $ROO^{\bullet}$

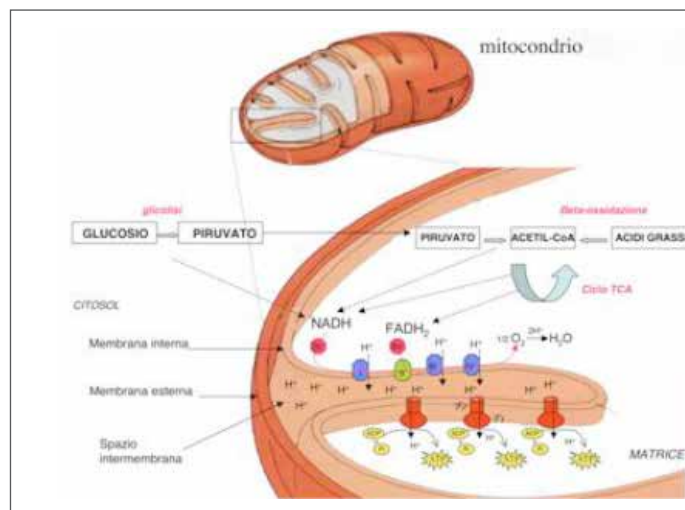
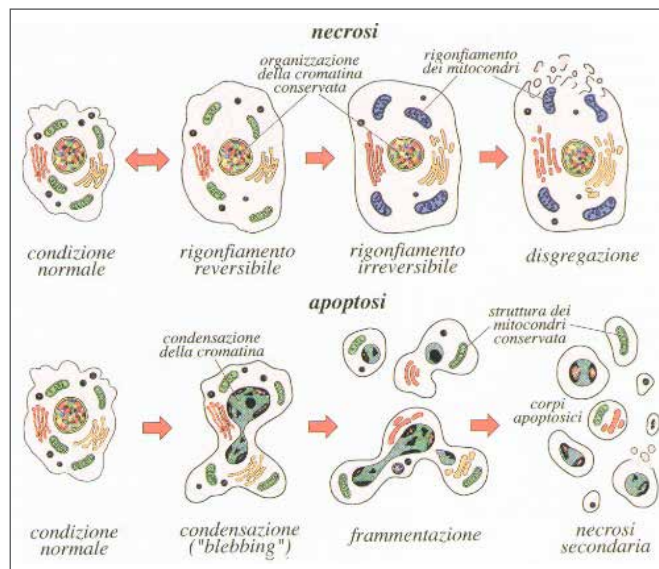
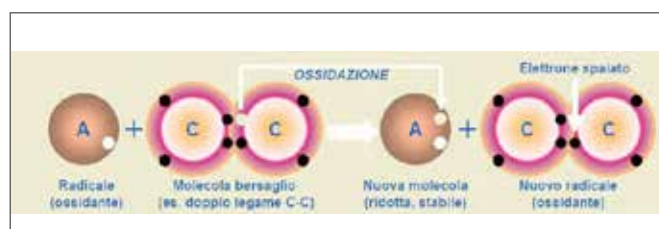
Dell'OSSIGENO (ROS)

NON Radicaliche

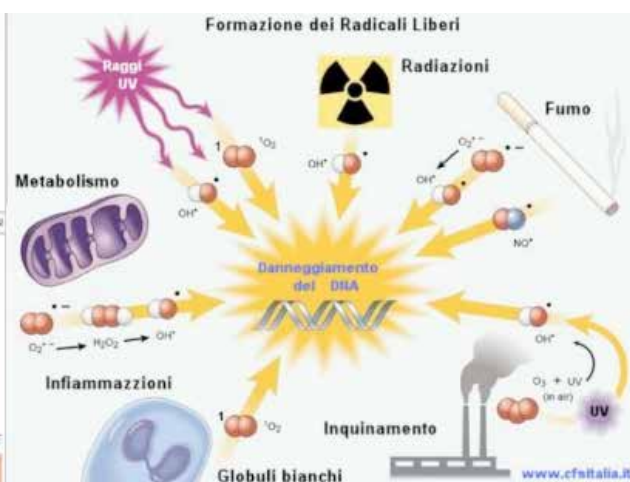
- » ossigeno singoletto $1O_2^*$
- » ozono O_3
- » perossido di idrogeno H_2O_2

Dell'AZOTO (RNS)

- » ossido nitrico (NO)
- » perossinitrito (ONOO-)



Fonti endogene di Stress Ossidativo



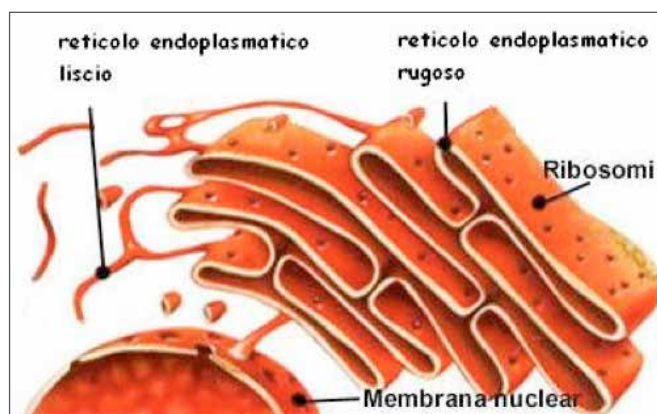
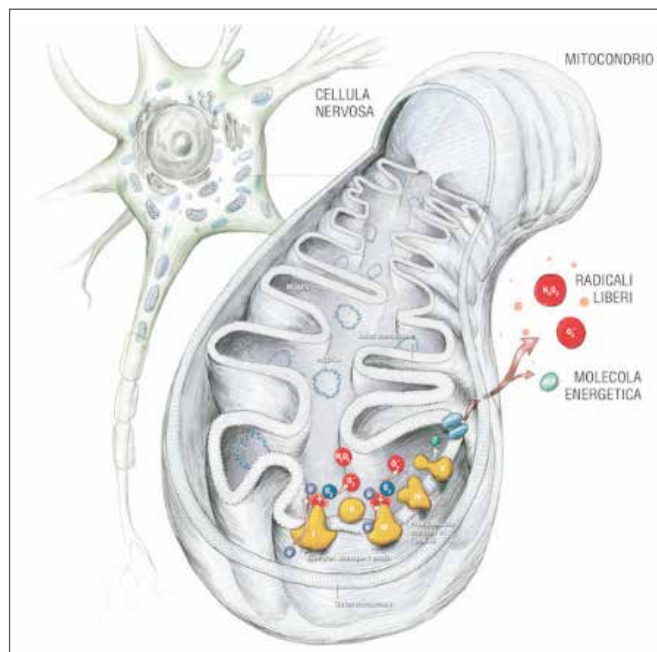
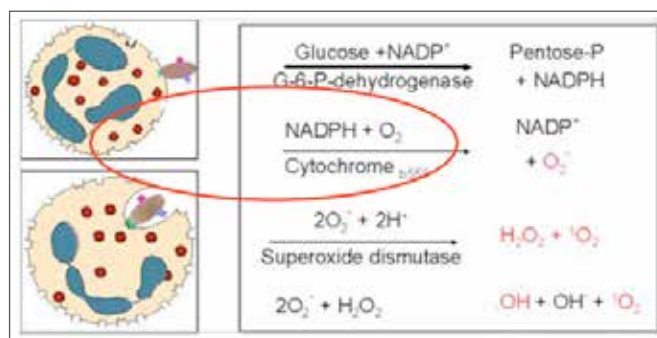
Fonti esogene di Stress Ossidativo

un deficit assoluto o relativo di antiossidanti, determinatosi a causa di una diminuita efficienza nell'azione degli antiossidanti prodotti dalla cellula o da una inadeguata introduzione di antiossidanti con la dieta, condizione che può anche essere dovuta a patologie che alterano l'assorbimento dei nutrienti come accade nel caso della celiachia.

Quindi negli organismi viventi un innalzamento dei livelli di ROS può avere un'origine endogena come conseguenza dell'aumento dell'attività metabolica cellulare - i ROS sono intermedi quasi obbligati del metabolismo cellulare anche in condizioni di attività metabolica normale - o una derivazione esogena nel caso in cui siano agenti esterni all'organismo a determinarne un aumento.

Le specie reattive di derivazione endogena vengono prodotte durante la normale attività cellulare in almeno sei distretti della cellula:

- » Membrana plasmatica: è una delle fonti più importanti di ROS, in particolare nei PMN. Infatti la funzione difensiva di questa classe di linfociti si esplica tramite la produzione di metaboliti fortemente ossidanti (respiratory burst), deputati a distruggere i batteri internalizzati attraverso l'azione di due enzimi la NADPH ossidasi e la Lipoossigenasi che catalizzano rispettivamente la formazione di anione superossido (O_2^-) da O_2 , intermedi metabolici con caratteristiche di perossidi, a partire dall'AA.
- » Mitochondri: rappresentano la fonte metabolica primaria di ROS poiché durante la respirazione cellulare si verifica sulle creste mitocondriali la riduzione uni o bivalente dell'ossigeno molecolare senza l'intervento di enzimi, al contrario di quanto osservato in altre sedi cellulari. Infatti sulle creste mitocondriali sono localizzati i complessi enzimatici della catena respiratoria deputati alla fosforilazione ossidativa. Se il processo fosse perfetto il trasferimento di elettroni (riduzione tetraivalente) da NADH e/o FADH₂ all' O_2 dovrebbe concludersi con produzione di H₂O. Tuttavia sistematicamente ed in condizioni fisiologiche una certa quota di elettroni (1-2%) sfugge al sistema di trasporto dei vari coenzimi (es. ubiquinone, flavoproteine, citocromi, ecc.) e reagisce direttamente con l'ossigeno molecolare, generando, così, anione superossido e/o perossido di idrogeno (riduzione uni- e bivalente dell'ossigeno molecolare). E' stato inoltre stimato che durante un esercizio fisico intenso nei muscoli scheletrici, a causa dell'intensa stimolazione metabolica cellulare la quota di questo shunt elettronico può arrivare a raggiungere fino al 15% dell'ossigeno utilizzato dai mitocondri. A livello mitocondriale, un'altra possibile fonte di ROS sono le monoammino-ossidasi (MAO) che, nel catalizzare la rimozione del gruppo amminico primario dalle ammine biogeniche, determinano la formazione di H₂O₂.
- » Perossisomi: in questi organelli cellulari sono presenti numerose ossidasi, enzimi che utilizzano l' O_2 per rimuovere atomi di H da altri substrati organici in una reazione ossidativa che produce H₂O₂. Una delle



più importanti funzioni ossidative, fonte di ROS, che hanno luogo nei perossisomi (cellule del fegato) è la degradazione di molecole di acidi grassi a lunga catena (β -ossidazione).

- » REL: nel REL la produzione di ROS passa attraverso il sistema monoossigenasico citocromo P450-dipendente. Le principali specie coinvolte (O_2^- e H₂O₂) possono formarsi come conseguenza del decadimento del complesso tra l'enzima e l' O_2 attivato, necessario per la funzione catalitica dell'enzima. Particolarmente coinvolte in questo processo sono le isoforme CYP2E1 e 2B.
- » Citosol: A livello citoplasmatico la Ciclossigenasi

sintetizza Prostaglandine a partire dall'Acido Arachidonico. Nella conversione dalla Prostaglandina G alla Prostaglandina H ad opera dell'enzima prostaglandina H sintasi (PHS) vengono prodotti molti ROS.

A ciascun sito cellulare coinvolto si può associare un particolare tipo di stress ossidativo e al fine semplificare la complessa e multiforme situazione biochimica, che si viene a delineare a livello cellulare in caso di Stress Ossidativo si è pensato di proporre una sorta di classificazione dei diversi tipi utilizzando la circumlocuzione "Stress Ossidativo indotto prevalentemente da...". Consci dei limiti che ogni tentativo di classificazione comporta ed in particolare nel complesso network della biochimica dello Stress Ossidativo si parlerà di Stress Ossidativo: indotto prevalentemente da modificazioni reattive della superficie cellulare, indotto prevalentemente da una ridotta efficienza della respirazione cellulare, secondario prevalentemente ad induzione farmacometabolica, indotto prevalentemente da variazioni della tensione intracellulare di ossigeno e da meccanismi multipli combinati.

GLI ANTIOSSIDANTI

Poiché i ROS sono specie chimiche potenzialmente lesive gli organismi viventi hanno sviluppato nel corso dell'evoluzione un complesso sistema di difesa antiossidante, regolarmente distribuito sia a livello extracellulare che intracellulare.

Un antiossidante è un agente riducente, costituito da una molecola o uno ione o un agente fisico che rallenta o previene l'ossidazione di altre sostanze. Alcuni antiossidanti come il Glutathione, l'Ubichinone (CoQ10), l'Acido α -lipoico (ALA), la Superossidodismutasi e le Catalasi sono prodotte direttamente dalla cellula in difesa da possibili squilibri radicalici. Altri come la Vitamina C, la Vitamina E (α -tocoferolo), i Carotenoidi, i Polifenoli, devono essere introdotti con l'alimentazione.

Gli antiossidanti sono presenti nei fluidi e nei tessuti corporei in un ampio intervallo di concentrazioni. La protezione esercitata dagli antiossidanti dipende dalla loro concentrazione e dalla loro reattività verso un particolare ROS, quindi sono molecole specie specifiche.

Gli antiossidanti possono essere classificati secondo diversi criteri:

- » in base all'origine: endogeni ed esogeni
- » in base alla natura chimica: enzimatici e non enzimatici
- » in base alla solubilità: liposolubili e idrosolubili
- » in base al meccanismo d'azione: preventivi (prevencono la formazione dei ROS; es: molecole chelanti metalli di transizione: transferrina e lattoferrina che sequestrano il Fe; emopessina: che stabilizza il gruppo eme prevenendo il rilascio di Fe; ceruloplasmina e albumina che chelano il Cu; aptoglobina: sequestra l'emoglobina), scavenger (riducono la concentrazione di ROS rimuovendoli dal mezzo in cui si trovano; es: α -tocoferolo), agenti di riparo (enzimi che intervengono dopo che il danno da ROS si è instaurato; es: idrolasi, transferasi, polimerasi).

La classificazione in base alla natura chimica è la più comune. Gli Antiossidanti enzimatici sono: superossido dismutasi

(SOD) che rappresenta la difesa cellulare primaria contro l'anione superossido $O_2^{\cdot -}$; Catalasi che rappresenta la difesa cellulare primaria contro il perossido di idrogeno H_2O_2 ; Glutathione perossidasi (GPx) che rappresenta un importantissimo sistema di difesa contro i perossidi; Glutathione reduttasi (GRed)

Gli Antiossidanti non enzimatici possono ulteriormente distinguersi in endogeni ed esogeni che vengono assunti con l'alimentazione:

Endogeni: Glutathione Ubichinone (CoQ10) Acido α -lipoico (ALA); sono poi antiossidanti non enzimatici endogeni tutte le proteine plasmatiche (in particolare albumina, transferrina, lattoferrina, ceruloplasmina, ecc...), acido urico, bilirubina e biliverdina, ecc.

Esogeni: Vitamina C, Vitamina E (α -tocoferolo), Carotenoidi, Polifenoli, Glucosinolati.

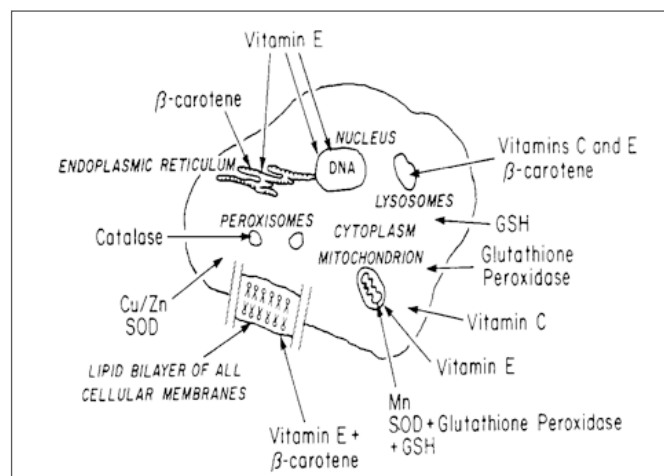
Gli antiossidanti lipofili presenti nelle membrane costituiscono la prima linea di difesa contro i ROS.

Mediamente gli antiossidanti introdotti attraverso l'alimentazione non provocano alcun tipo di problema perché non riescono mai a raggiungere quantitativi eccessivi ma il discorso è diverso quando si fa ricorso ad un'integrazione nutrizionale assunta in modo incontrollato. Infatti gli antiossidanti una volta che hanno ceduto il loro elettrone o il loro idrogeno diventano pro-ossidanti (sistema redox) quindi se somministrati in quantità eccessive provocano l'effetto opposto.

Come molti studi hanno evidenziato il singolo antiossidante in dosi elevate può indurre carcinogenesi (es. beta-carotene: a dosi superiori a 3000 RE -1 RE corrisponde a 6 mcg di beta-carotene- aumenta l'incidenza dei tumori).

Da qui la necessità da parte dello specialista di affidarsi ad una adeguata valutazione di laboratorio che possa consentire l'identificazione e la definizione circostanziata di una condizione di stress ossidativo e rendere possibile, quando indicato, il monitoraggio di un'eventuale terapia antiossidante.

D'altra parte è ormai acquisito che un farmaco ipocolesterolemizzante va assunto solo dopo che un test abbia documentato inequivocabilmente una condizione di ipercolesterolemia, mentre è ormai documentato quanto possa essere dannosa la pratica comune dell'uso di antiossidanti anche quando non è necessario, proprio perché non è ancora diventata buona prassi eseguire preliminarmente una valutazione di laboratorio dello stress ossidativo.



Quando la produzione di radicali liberi è eccessiva si genera una condizione nota come stress ossidativo. I sistemi enzimatici e gli antiossidanti intracellulari non riescono più a far fronte alla sovrapproduzione di specie reattive e i radicali liberi generano danno cellulare che può diventare danno tissutale e poi patologie d'organo oppure possono indurre condizioni sfavorevoli sul piano sistemico quali l'invecchiamento precoce, l'aterosclerosi e così via.

IL DANNO DA RADICALI LIBERI

Come già accennato si pensa che lo stress ossidativo sia associato ad oltre cento patologie umane (quali fibroplasia retrolenticolare, aterosclerosi, ipertensione arteriosa, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, diabete mellito, colite, artrite reumatoide ecc.), e che rivesta un ruolo importante nel processo di invecchiamento.

Numerosi studi sperimentali condotti su modelli animali hanno dimostrato una correlazione inversa tra produzione di radicali liberi e durata della vita.

In caso di stress ossidativo si possono osservare precocemente: riduzione della memoria, riduzione della concentrazione, disturbi del sonno, diminuite capacità sessuali, capelli bianchi, calvizie, comparsa di rughe e macchie sulla pelle, diminuzione della massa muscolare ed aumento della massa grassa, riduzione della difesa immunitaria, aumento del rischio cardiovascolare, diminuzione di energia, stress con ansia e depressione.

A proposito delle malattie, va precisato che alcune di esse si accompagnano ad un'aumentata produzione di specie reattive, altre ad una riduzione delle difese antiossidanti, altre ancora, infine, alla combinazione di ambedue i meccanismi.

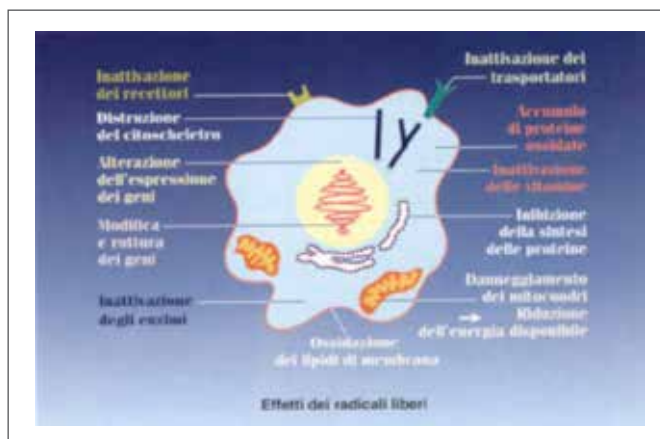
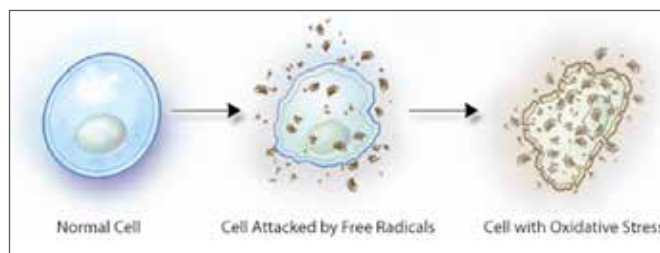
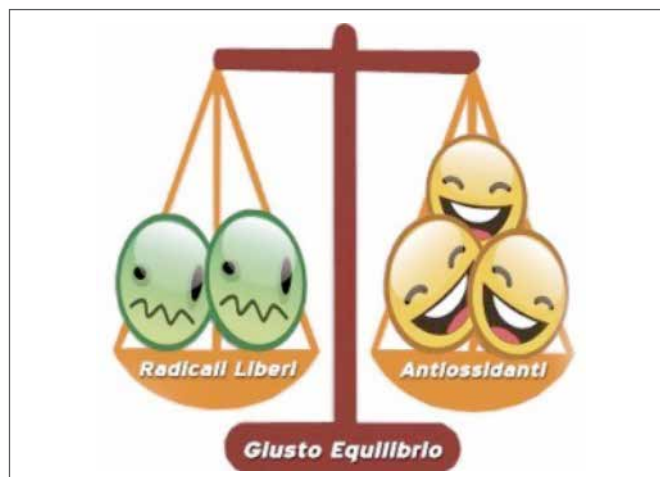
Spesso, tuttavia, non è chiaro se i radicali liberi ne siano la causa oppure l'effetto o addirittura un semplice epifenomeno.

Dal punto di vista biochimico, considerando il fenomeno all'interno della cellula, è indubbio che all'origine delle alterazioni funzionali e strutturali vi sia un aumento della produzione di specie reattive per stimolazione parziale o generalizzata del metabolismo, spesso sotto la spinta di fattori esogeni. I ROS, resisi disponibili in grandi quantità, sono in grado di attaccare qualsiasi substrato cellulare con il quale giungono a contatto, strappando ad esso l'elettrone o gli elettroni necessari per raggiungere la propria stabilità. Ciò, a sua volta, innesca processi radicalici a catena che, se non bloccati tempestivamente, possono provocare gravi conseguenze sul piano, dapprima funzionale, poi anche strutturale.

MECCANISMO LESIVO DEI RADICALI LIBERI

Quando un ROS inseguendo la stabilità chimica attacca carboidrati, enzimi, proteine, membrane cellulari e DNA, per sottrarre l'elettrone mancante danneggia e spesso compromette la funzione di queste molecole. Inoltre, i ROS rubando elettroni alle altre molecole, trasformano i loro bersagli in radicali liberi e scatenano reazioni a catena provocando estesi danni nella cellula, che possono essere reversibili o irreversibili e portare a morte cellulare (apoptosi o necrosi) ed essere causa di patologie degenerative (arteriosclerosi, artrosi, patologie infiammatorie croniche) e di tumori.

In linea di massima, in base al sito cellulare specifico che subi-



sce danno si possono delineare altrettanti possibili quadri fisiopatologici e quindi clinici.

Lo stress ossidativo, essendo una condizione squisitamente biochimica, non dà luogo a manifestazioni cliniche proprie, né soggettive né oggettive.

Pertanto, esso rimarrà sconosciuto, con inevitabile danno all'organismo, fino a quando il manifestarsi dei sintomi della patologia non spingeranno il medico a prescrivere indagini.

STRESS OSSIDATIVO E PATOLOGIE FEMMINILI

Le patologie tipicamente femminili legate allo stress ossidativo sono varie ed interessano la donna per tutto l'arco della vita dal periodo fertile (anche relativamente a patologie della riproduzione come l'endometriosi, la sindrome dell'ovaio policistico, complicazioni della gravidanza come la poliabortività precoce e la preeclampsia che potrebbero svilupparsi proprio in risposta ad uno stato di alterato bilancio ossidativo) [5] a quello della menopausa durante il quale il ruolo dello stress ossidativo è sicuramente più incisivo nel promuo-



vere patologie legate all'invecchiamento.

L'uso di contraccettivi orali e l'incremento di stress ossidativo nelle donne in pre-menopausa.

La terapia contraccettiva orale specie con farmaci della vecchia generazione ed in soggetti predisposti è associata con un aumentato rischio di trombosi venosa profonda ed ictus.

E' stato dimostrato che le donne in pre-menopausa in trattamento con contraccettivi orali (OCT) presentano livelli aumentati di stress ossidativo e questo incremento nei valori dei Radicali liberi è indipendente rispetto ai classici fattori di rischio cardiovascolare [6]. Diverse implicazioni fanno pensare alla possibilità che lo stress ossidativo causato dalla OTC possa contribuire alla predisposizione alle patologie vascolari.

Si è visto però che non tutti gli estrogeni si comportano allo stesso modo ma esistono importanti differenze: ad esempio l'etilestradiolo (EE) la componente estrogenica da sempre utilizzata nei farmaci ad azione anticoncezionale, ed oggi disponibile in alcuni di essi a basso dosaggio (15 µg/die), non aumenta la produzione di NO nelle cellule endoteliali umane e non le protegge dall'esposizione al Perossido d'idrogeno (H₂O₂), quindi non svolge alcuna protezione verso i danni da radicali liberi.

Al contrario l'estradiolo (E₂) bioidentico specie se utilizzato nella forma transdermica o sublinguale (che saltano il primo metabolismo epatico) incrementa la produzione di NO secondo un meccanismo dose-dipendente. Infatti nei vasi l'estadiolo induce vasodilatazione sia attraverso meccanismi d'azione classici (modulazione della NO sintasi endoteliale e della prostaglandina sintasi) sia attraverso l'attivazione non genomica della NO sintasi endoteliale.

L'estradiolo quindi, pur promuovendo il bilancio redox verso uno stato pro-ossidante, svolge però un ruolo protettivo verso l'esposizione delle cellule endoteliali all'H₂O₂.

L'incremento dello stress ossidativo indotto dall'uso di contraccettivi orali può quindi provocare un'aumentato rischio di sviluppare complicazioni vascolari. Per tale motivo viene consigliata la supplementazione di integratori ad azione antiossidante [7] durante la somministrazione della terapia sostitutiva specie con anticoncezionali della vecchia generazione oppure e' preferibile utilizzare ormoni con formula chimica piu' vicina possibile a quella nativa o bioidentica.

L'ENDOMETRIOSI

L'endometriosi è una patologia ginecologica estrogeno-correlata, caratterizzata da un locale processo infiammatorio, consistente nell'impianto e nella crescita di endometrio in sedi anomale. Dalle stime risulta che circa il

10% della popolazione femminile in età fertile sia affetta da endometriosi e la sua incidenza nei paesi industrializzati è in aumento. La malattia è caratterizzata da degenerazione ed infiammazione cronica del tessuto endometrioso, con documentata presenza di elevate concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e prodotti dello stress ossidativo.

Ancora rimangono poco chiari i meccanismi che legano l'aumento dello stress ossidativo all'insorgenza ed alla progressione dell'endometriosi.

Una delle ipotesi più accreditate si basa sull'evidenza che le cellule endometriose come le cellule tumorali presentano concentrazioni più elevate di ROS che promuovono la proliferazione cellulare attraverso l'attivazione di MAP chinasi (ERK1/2), Nf-Kappa B, ed altri pathways che coinvolgono anche l'eccessiva produzione di Prostaglandina E₂ (PG E₂) che si lega preferibilmente a due recettori EP₂ ed EP₄. L'insieme di questi meccanismi altera in modo sfavorevole il controllo di alcuni processi come proliferazione, differenziamento e apoptosi. L'eccessiva concentrazione di ROS è conseguenza della compromissione dei processi di detossificazione nelle cellule di pazienti con endometriosi ed è ormai noto come il trattamento con agenti antiossidanti (ad esempio il mifepristone) sia in grado di bloccare la proliferazione cellulare in tale patologia. Alcuni studi hanno dimostrato che le donne che si attengono ad una dieta ricca in antiossidanti naturali o che fanno uso di integratori hanno marker di stress ossidativo nella norma e che nelle donne con endometriosi assumono dosi più basse di vitamine A, C ed E, di Rame Cu e Cu, rispetto ad un controllo di donne in età fertile che non presentano la patologia. Si è anche dimostrato come una supplementazione di vitamina C ed E per 4 mesi abbia fatto rientrare nelle normalità i markers di Stress Ossidativo senza peraltro migliorare il tasso di fertilità.

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

E' lo squilibrio endocrino più comune nelle donne in età riproduttiva con una prevalenza pari 18%. Normalmente si manifesta con irregolarità del ciclo che spaziano dall'amenorrea alla metrorragia ed è caratterizzata da iperandrogenismo e acne ed in più del 90% di casi da infertilità. Anche la Sindrome dell'ovaio policistico è stata associata con una ridotta concentrazione di antiossidanti e di conseguenza è legata ad uno stato di stress ossidativo. Probabilmente nelle pazienti con ovaio policistico, la condizione di stress ossidativo è il risultato dell'iperglicemia che caratterizza questa sindrome, determinando un aumento di ROS, che a loro volta attivano il rilascio di TNF-alpha ed incrementano la trascrizione del NF-Kappa B, che promuovono l'insorgenza dell'infiammazione. Si instaura così un processo perverso che determina un ulteriore aumento del TNF-alpha che è un mediatore dell'insulinoresistenza. La diminuita efficienza mitocondriale con un ridotto consumo di O₂, i bassi livelli di GSH (glutathione) insieme spiegano l'aumentata produzione di ROS lo stato infiammatorio cronico come dimostrano i livelli di Proteina C reattiva (PCR), mediamente alterati nei soggetti con Sindrome dell'ovaio Policistico. Lo stato infiammatorio creato dallo Stress ossidativo che aumenta ulteriormente la resistenza all'insulina e peggiora l'iperandrogenismo. Il primo obiettivo su cui andare ad agire in questi casi è lo stile di vita che deve essere basato sullo svolgimento di un'attività fisica adeguata, un'alimentazio-

ne impostata sulla restrizione calorica, ed una dieta bilanciata. **Sindrome premenstruale**

Ci sono ancora pochi studi sul legame fra squilibrio ossidativo e sindrome premenstruale. Però valutazioni su una batteria di marcatori hanno rilevato che in corrispondenza del 21° giorno del ciclo risultano aumentati i livelli di idroperossidi ematici e diminuita la capacità antiossidante totale nel gruppo di donne con sindrome premenstruale rispetto al controllo. Verosimilmente si verifica un incremento dello stato ossidativo ed una ridotta capacità antiossidante nella Sindrome premenstruale che può essere considerato una concausa dei disturbi legati alla PMS [8].

MENOPAUSA E STRESS OSSIDATIVO

Il periodo della menopausa e della postmenopausa è caratterizzato dalla ben nota caduta degli estrogeni e dai caratteristici disturbi che tale riduzione comporta: disturbi vasomotori, modificazione dell'omeostasi neurofisiologica con conseguenti disturbi dell'umore e l'instaurarsi di una condizione di stress ossidativo. Infatti la caduta degli estrogeni comporta una serie di alterazioni nella produzione di amine neuroattive (serotonina, noradrenalina e dopamina), e la riduzione del fattore neurotrofico BDNF, con conseguente insorgenza del panel di disturbi dell'umore tipici del periodo della perimenopausa, menopausa e post-menopausa, vale a dire: insonnia, irritabilità, stanchezza e depressione. La diminuzione degli estrogeni influenza in modo negativo anche le difese antiossidanti determinando una diminuzione di vitamina C, vitamina E e tioli con conseguente instaurarsi di uno squilibrio nella bilancia ossidativa a favore dei Radicali Liberi e conseguente danno ossidativo responsabile a sua volta di alcuni disturbi in cui è coinvolta la minore produzione di amine neuroattive quali vampate di calore, tachicardia, aumento della temperatura corporea, sudorazione e vasodilatazione e di altri eventi negativi come l'accelerazione dell'instaurarsi della malattia aterosclerotica, causata da un aumento della lipoperossidazione (LDLox, MDA).

Di importanza non trascurabile il ruolo decisivo che gioca l'aumento dei radicali liberi nel promuovere l'invecchiamento cutaneo. Durante e dopo la menopausa il coinvolgimento di un aumento dei radicali liberi è duplice poiché agisce sia sul fisiologico cronoaging attraverso un incremento radicalico endogeno che sul fotoaging attraverso un incremento della suscettibilità della pelle all'azione lesiva dei radicali liberi di provenienza esogena dovuta alla diminuzione delle difese antiossidanti. I radicali liberi in eccesso producono un insulto a livello delle proteine determinando un processo di ossidazione dei gruppi sulfidrilici, un aumento dell'attività delle collagenasi, l'inattivazione dell' $\alpha 1$ -antitripsina, la degradazione del collagene e la depolimerizzazione dell'acido ialuronico, cioè di tutte le molecole deputate al mantenimento del tono, dell'idratazione e dell'elasticità del derma.

L'OSTEOPOROSI

Con l'avvento della menopausa e la conseguente caduta degli estrogeni si presenta il problema prima dell'osteopenia e poi dell'osteoporosi. L'osteopenia è una condizione in cui si verifica una riduzione sistemica della quantità di osso al di sotto della norma ed è una situazione che precede

l'osteoporosi vera e propria.

L'osteoporosi è una malattia sistemica ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che conduce ad un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura.

Recentemente, alcuni studi hanno suggerito che lo stress ossidativo abbia un ruolo essenziale nelle degenerazioni scheletriche legate all'invecchiamento, mostrando come la carenza di estrogeni induca la perdita di tessuto osseo attraverso una maggiore produzione di ROS, mentre gli antiossidanti sopprimono il differenziamento e l'attività degli osteoclasti. Inoltre, i ROS impediscono la differenziazione osteoblastica mentre gli antiossidanti aumentano la differenziazione di osteoblasti. Tali evidenze sono emerse, sulla base di studi eseguiti sia su modelli animali che sull'uomo e dimostrano che nella molteplicità dei fattori coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi lo Stress ossidativo gioca un ruolo da non trascurare poiché è una pedina fondamentale insieme alla perdita di estrogeni nel processo di impoverimento della massa ossea. Il radicale libero che sembra maggiormente coinvolto in questo processo è il perossido d'idrogeno H_2O_2 , che è un intermedio molto comune nei fisiologici processi ossidativi del metabolismo cellulare. L' H_2O_2 oltre ad attaccare le cellule come si conviene a tutte le specie radicaliche sembra avere una spiccata azione nell'inibire la differenziazione degli osteoblasti. Infatti è stato dimostrato che esso agisce negativamente sul tessuto osseo attraverso diversi Ptwhys accomunati dalla sua azione tossica, che induce disfunzioni sull'attività degli osteoblasti [9]. Innanzi tutto deprime in modo significativo l'attività della fosfatasi alcalina [10], enzima chiave nel processo di mineralizzazione dell'osso, inoltre aumenta l'espressione di una serie di geni coinvolti nella differenziazione degli osteoclasti come *runx 2*, che a sua volta regola l'espressione di molti geni correlati allo sviluppo del tessuto osseo anche a livello dentale, mentre riduce l'espressione di *COL1A1* che accelera il differenziamento osteoblastico e la formazione di osso in maniera *Runx2*-indipendente.

LO STRESS OSSIDATIVO NELLA DEPRESSIONE

Un altro importante disturbo tipicamente legato al periodo della menopausa, dell'invecchiamento ed in cui è coinvolta la caduta degli estrogeni è indubbiamente la depressione. La depressione è donna ed interessa con un'incidenza maggiore le donne in menopausa.

Indagini morfometriche mediante RM sulla corteccia frontale nei soggetti con depressione hanno dimostrato che vi sono differenze anatomiche:

- » differenze nella densità e nel numero totale di cellule gliali rispetto ai controlli sani in corrispondenza di quest'area della corteccia prefrontale;
- » riduzione del volume dell'ippocampo.

Entrambe queste alterazioni morfologiche sono imputabili ad un'inibizione della neurogenesi riconducibile a due fattori causali che sono l'attivazione del sistema immunitario ed una situazione di inflamaging cioè infiammazione cronica a basso grado di intensità. Entrambi questi processi causano un

aumentata produzione di ROS con conseguente alterazione dell'equilibrio ossidativo [11]. Ma nei soggetti depressi i meccanismi che propendono per uno sbilanciamento nell'equilibrio ossidativo non si limitano a quelli appena citati, e sono amplificati da altri meccanismi come l'aumentata trasmissione glutaminergica e l'aumento dei livelli di glutammato, che portano nel SNC dei depressi ad una prolungata esposizione dei neuroni al glutammato, che a loro volta sono causa di iperproduzione di ROS con i potenziali danni già illustrati.

Il processo infiammatorio nella patogenesi della depressione è documentabile attraverso lo dosaggio di molecole infiammatorie e infatti alti livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa) sono stati rilevati nei soggetti con depressione.

Le citochine proinfiammatorie sono l'espressione dell'attività delle cellule immunitarie: macrofagi, neutrofili, monociti e quindi sono espressione di un processo infiammatorio. Il collegamento con alterati livelli di Stress Ossidativo è imputabile proprio alle suddette citochine proinfiammatorie che esaltando l'asse HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, «asse ipotalamo-ipofisi-surrene») lo inducono a produrre cortisolo e ROS. L'aumento di ROS è infine aggravato dalla produzione da parte delle monoaminoossidasi di molecole proossidanti come l'H₂O₂ e dai livelli aumentati di cortisolo oltre che dalla modesta presenza nel cervello di difese antiossidanti infatti la catalasi è localizzata nei perossisomi e quindi è scarsamente biodisponibile.

STRESS OSSIDATIVO E INFERTILITÀ: UNO SGUARDO AL LATO MASCHILE DEL PROBLEMA

ROS in eccesso vengono prodotti da spermatozoi con alterazioni morfologiche; in particolare, a seguito di un'alterazione della catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale [12], in caso di una quantità eccessiva di citoplasma presente nello spermatozoo dopo la spermiogenesi [13] e/o dai leucociti presenti nelle ghiandole accessorie maschili e/o nell'eiaculato.

Il principale ROS prodotto dagli spermatozoi è l'anione superossido, che genera perossido di idrogeno spontaneamente o in seguito all'attività della superossido dismutasi (SOD). Il perossido di idrogeno è in grado quindi, di attraversare la membrana plasmatica e in condizioni favorevoli, di promuovere la formazione di radicale idrossile, che è il prodotto più dannoso.

Il corretto stato redox è garantito da un insieme di sistemi sia di tipo enzimatico che non (il GSH, la superossido dismutasi, SOD, la catalasi e la glutazione/perossidasi-glutazione / riduttasi, la vitamina C, la vitamina E, il coenzima Q₁₀, etc). È importante ricordare che in quantità adeguate, i ROS prodotti dagli stessi spermatozoi sono essenziali per il processo di maturazione e per la capacità fecondante; da un altro punto di vista, bisogna però tenere presente che: a) lo spermatozoo è una cellula povera di sistemi scavenger in quanto, durante la spermiogenesi, lo spermatozoo perde il citoplasma e quindi anche gli enzimi ad azione antiossidante; b) la membrana citoplasmatica dello spermatozoo è particolarmente ricca in acidi grassi polinsaturi (substrati perossidabili).

Tutto ciò rende queste cellule maggiormente suscettibili alle alterazioni causate dai radicali in eccesso che causano danni nei gameti maschili e modificazioni chimico-fisiche nel liqui-

do seminale: iperviscosità, riduzione del numero, della motilità e della percentuale di spermatozoi con forma normale, frammentazione del DNA spermatico con conseguente influenza negativa nell'espressione e nella stabilità del codice genetico [14].

Lo stress ossidativo altera anche la normale struttura dei mitocondri [15] riducendo l'efficienza nella produzione di ATP molecola della quale lo spermatozoo ha bisogno per svolgere la sua funzione. Infatti, i ROS possono causare l'alterazione delle membrane mitocondriali e, quindi, compromettere la sua funzionalità e questo diventa un circolo vizioso perché le membrane danneggiate a loro volta inducono la produzione di altri ROS.

Tutto questo si traduce in:

- a) una ridotta capacità fecondante dello spermatozoo per l'alterazione della fluidità della membrana citoplasmatica che può inibire i processi di fusione dei gameti;
- b) aborti precoci
- c) mutazioni genetiche dell'embrione o tumori dell'infanzia.

Per questo si ritiene anche che l'introduzione di metodiche atte a valutare i livelli di ROS e di danno al DNA potrebbe essere utile per sviluppare nuove strategie terapeutiche e migliorare i risultati delle tecniche di fecondazione assistita.

L'evidenza che un alterato stato redox interferisce con la funzione spermatica è stata ulteriormente confermata dai risultati di numerosi studi che hanno mostrato come l'impiego di sostanze antiossidanti (acido ascorbico, α -tocoferolo, glutazione, carnitina, acido α -lipoico, e soprattutto di più sostanze contemporaneamente) in vitro e in vivo porti ad un miglioramento in termini di motilità, riduzione dei danni al DNA e quindi miglioramento della funzione riproduttiva, prevenendo la lipoperossidazione delle membrane degli spermatozoi.

Ovviamente tutto questo in associazione all'eliminazione delle cause, quando possibile, alla radice dell'aumento dello stato ossidativo.

VALUTAZIONE DEL BILANCIO OSSIDATIVO

Anche se un alterato stato ossidativo è coinvolto in molteplici condizioni patologiche, la presenza di stress ossidativo, in quanto tale non dà segno di sé, poiché non manifesta una sintomatologia caratteristica ad esso riconducibile ed il paziente colpito non esteriorizza un vero e proprio quadro clinico, che possa far sospettare al medico tale condizione. In alcuni casi l'esecuzione di alcuni semplici esami potrebbe essere d'aiuto al medico per inquadrare meglio la situazione del paziente al fine di esercitare in modo efficace la prevenzione ed evitare allo stesso una serie di conseguenze, che possono compromettere la qualità e la durata della vita. Essendo infatti, lo stress ossidativo fonte, in prima istanza di danni cellulari, in seguito tissutali e poi d'organo, la possibilità di valutare lo stato ossidativo di un paziente, sia esso in salute o già affetto da una qualche patologia, ha un impatto fondamentale nell'impostare una strategia preventiva per evitare i danni a catena (prima tissutale e poi d'organo), e per monitorare la risposta ad un eventuale trattamento proposto dal medico. La valutazione di laboratorio dell'equilibrio ossidativo non è però pratica semplice, in quanto i radicali liberi sono, per definizione, specie chimiche estremamente reattive, a brevissima

emivita, e l'unica tecnica in grado di evidenziarli è la spettroscopia di risonanza di spin dell'elettrone (ESR o EPR) che, eseguita talvolta con particolari accorgimenti (metodi di spin trap), costituisce il golden standard per valutazioni nel vivente. Il problema è che l'ESR è una tecnica complessa, che richiede una strumentazione e delle professionalità non disponibili in tutti i laboratori, ed è particolarmente costosa, per cui viene utilizzata non per indagini di routine o studi di screening, quanto, piuttosto, per validare altri metodi di laboratorio, come accaduto, con il d-ROMs test. Il d-ROMs test è un test per la valutazione dello stato pro-ossidante infatti permette di determinare per via spettrofotometrica la concentrazione degli idroperossidi (ROOH), generati nelle cellule dall'attacco ossidativo dei ROS su svariati substrati biochimici (glicidi, lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi ecc.), presenti in un campione biologico [16].

La sigla ROM vuole sottolineare che gli analiti misurati dal test, gli idroperossidi, sono dei metaboliti reattivi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Metabolites, ROM).

Alcuni laboratori analisi mettono oggi a disposizione dei test progettati per dare risposte complete sullo stato ossidativo di un paziente. E' il caso del CAF (Cellular Aging Factors) test, che offre una stima molto completa ed accurata del grado di invecchiamento cellulare. Si tratta di una batteria di test che valuta oltre lo stato pro-ossidante (misurazione della concentrazione di radicali liberi nel sangue) e anche quello antiossidante offrendo una valutazione globale dello stato ossidativo. Questo test permette di misurare la capacità degli antiossidanti presenti nel circolo ematico (enzimi, vitamine, polifenoli ecc.) di ridurre gli ioni ferro, e quindi in grado "in vivo" di contrastare l'attività dei radicali liberi. Tale capacità può essere assunta come la misura del potere antiossidante del plasma. E' ovvio che una tale valutazione di laboratorio consente al medico di impostare una terapia antiossidante mirata e non casuale, a tutto vantaggio del paziente non solo in termini di salute ma anche economici, alla luce anche della paradossale situazione che si è venuta a creare soprattutto a carico di terapisti, farmacisti, allenatori sportivi e persino estetisti che continuano a prescrivere e/o suggerire al soggetto potenzialmente a rischio di stress ossidativo l'assunzione di integratori ad attività antiossidante, indipendentemente dalla reale presenza di una situazione di squilibrio redox.

Infatti, secondo una prassi ormai consolidata, non è abitualmente prevista l'esecuzione preliminare di test di laboratorio, pur disponibili per la routine clinica, per dimostrare tramite l'identificazione e la quantificazione nei fluidi extracellulari e/o nei tessuti di adeguati marker biochimici, la necessità oggettiva di tali formulazioni. In realtà così come il farmaco ipocolesterolemizzante va prescritto solo dopo che un test abbia documentato inequivocabilmente una condizione di ipercolesterolemia, l'uso di antiossidanti dovrebbe essere subordinato alla preliminare una valutazione di laboratorio dello stress ossidativo, dal momento che anche gli integratori se usati a sproposito non sono privi di effetti negativi [17].

Ultimo nato in termini di rilevazione dello stress ossidativo è un dispositivo il Revelar, in grado di eseguire un rivoluzionario "breath test" capace di catturare e quantificare la maggior parte delle aldeidi presenti nell'aria espirata, fornendo un'affidabile valutazione dell'insulto ossidativo. Questa tecnica si

basa sull'impiego di una sostanza brevettata in grado di reagire direttamente con le aldeidi presenti nell'esalato respiratorio, derivate dai processi perossidativi degli acidi grassi, e di sviluppare una variazione di colore la cui intensità viene tradotta dal dispositivo fotometrico in un valore numerico, derivato dall'applicazione di validati ed affidabili algoritmi.

Infine, anche se non ultimi per importanza ed utilità, vanno considerati fra gli strumenti di diagnosi i test genomici, un'arma innovativa e molto sofisticata a disposizione del clinico, solo apparentemente complessa, in grado di integrare e di suggerire al medico come organizzare il calendario ed il pannello di parametri biochimici da monitorare su un determinato paziente al fine di mettere a punto strategie di prevenzione puntuali ed efficaci. In tema di Stress Ossidativo esiste attualmente una batteria di marcatori genetici che permette di capire a come l'organismo è in grado di gestire il bilancio ossidativo. I markers genomici (polimorfismi), ad oggi disponibili sono in grado di rilevare l'esistenza di varianti di rischio genetico associate ad una scarsa efficienza nei meccanismi:

- » che impediscono la formazione delle specie reattive dell'ossigeno (enzimi appartenenti alla famiglia delle deidrogenasi);
- » di detossificazione dalle specie reattive dell'ossigeno (enzimi appartenenti alla classe delle ossido-reduttasi);
- » che influenzano l'assorbimento e la regolazione della concentrazione ematica di alcune vitamine con effetti antiossidanti come la vitamina C e la vitamina E;
- » di attivazione dei sistemi cellulari deputati alla detossificazione dai radicali liberi.

Il test genomico si configura come uno strumento di innegabile interesse per il medico al fine di aiutare i pazienti nel tentativo di ridurre efficacemente le probabilità di sviluppare patologie legate ad una non corretta diagnosi e gestione degli squilibri ossidativi, poiché permette di individuare i soggetti per i quali il rischio di sviluppare danni da stress ossidativo è significativamente più elevato rispetto alla media della popolazione, e di conseguenza di intervenire con l'attuazione di un programma preventivo puntuale e personalizzato. Alcuni laboratori mettono a disposizione del clinico strumenti accessori di interpretazione del test genetico di indubbia utilità nel facilitare il compito del medico curante, come ad esempio gli Algoritmi Statistici Multivariati (MSA), corredati in alcuni casi anche di grafici esplicativi, che hanno lo scopo di pesare ed integrare diversi indici di rischio genetico riconducibili ai diversi polimorfismi coinvolti, fornendo un livello di rischio riassuntivo per le specifiche aree. In questo modo si evita di incorrere in errori di valutazione dell'entità della predisposizione genetica e si riesce ad individuare la fascia di prevenzione in cui collocare un paziente in modo più preciso.

CONCLUSIONI

Lo Stress Ossidativo è profondamente coinvolto nella regolazione della vita cellulare e come ovvia conseguenza dell'intero organismo. Lo squilibrio ossidativo che caratterizza alcuni momenti della vita femminile può dipendere dall'assetto ormonale tipico dello stesso e può avere profondi effetti sui disturbi legati alla fertilità, al tono dell'umore, all'insorgenza delle malattie tipiche della menopausa e svolge un ruolo importante nel modulare il processo di invecchiamento.

Il monitoraggio di marker che evidenziano un eventuale aumento dei radicali liberi e che permettano di organizzare una corretta alimentazione, un'adeguata attività fisica e una integrazione a base di prodotti antiossidanti, valutata in base alle

esigenze individuali si potrebbe rivelare di grande utilità nella risoluzione dei disturbi legati al periodo pre-menopausale e nel rallentare il processo di invecchiamento e l'insorgenza dei disturbi ad esso correlati.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*.2000;408(6809):239–247
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298–300Purohit A, Lai LC, Singh A, Coldham NG, Ghilchik MW, Reed MJ, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on aromatase and DNA polymerase alpha activities in breast tumours. *J Steroid Biochem* 1989; 34:443–446.
3. Klein EA, Thompson Jr. IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) *Journal of the American Medical Association*. 2011;306(14):1549–1556.
4. Ippolito S, Caruso R, Novembrino C, Bamonti- Catena, Della Noce C, Lorenzano E, Camolo J, Tonini A, Lonati S, Rosina M, Accinni R Dislipidemia and oxidative stress. *Ital J Biochem*. 2002. 51 (3-4): 129.
5. Ashok Agarwal, Anamar Aponte-Mellado, Beena J Premkumar, Amani Shaman, and Sajal Gupta: The effects of oxidative stress on female reproduction: a review *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 49. Published online 2012 June 29.
6. Chen JT, Kotani K: Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in pre-menopausal women. *Int J Prev Med*. 2012 Dec;3(12):893-6.
7. Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med* 2002. 40 (7): 673-6.
8. Duvan CI, Cumaoglu A, Turhan NO, Karasu C, Kafali H.: Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Feb;283(2):299-304. doi: 10.1007/s00404-009-1347-y. Epub 2010 Jan 19
9. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Lee SS, Kim MK, Kwon HS, Rhee EJ, Han JH, Song KH, Cha BY, Lee KW, Kang MI Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Cell Biol Int*. 2004;28(12):905-11.
10. Liu AL, Zhang ZM, Zhu BF, Liao ZH, Liu Z Metallothionein protects bone marrow stromal cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation. *Cell Biol Int*. 2004;28(12):905-11.
11. P.Galecki e coll. *Human Psychopharmacology Clin Esp* 24,277-286,2009
12. Koppers AJ, De Iuliis GN, Finnie JM, McLaughlin EA, Aitken RJ. Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3199-207. doi: 10.1210/jc.2007-2616. Epub 2008 May 20
13. Baker MA, Aitken RJ Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Calcif Tissue Int*. 2010 Sep;87(3):226-35. doi: 10.1007/s00223-010-9393-9. Epub 2010 Jul 8.
14. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A, J Clin Endocrinol Metab. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol*. 2007 Sep-Oct;33(5):603-21.
15. Koppers AJ, De Iuliis GN, Finnie JM, McLaughlin EA, Aitken RJ Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa. *Reprod Biol Endocrinol*.2005 Nov 29;3:67
16. Trotti R, Carratelli M, Barbieri M. Performance and clinical application of a new, fast method for the detection of hydroperoxides in serum. *Panminerva Med* 2002. 44 (1): 37-40.
17. Iorio EL, Carratelli M, Alberti A A simple test to monitor the oxidative stress by evaluating total serum hydroperoxides. *Proceedings of the 2nd International Conference on Oxidative Stress and Aging*. 2-5 April 2001. Maui, Hawaii, USA. 2001. P25.

Diagnosi ed orientamento clinico-pratico della patologia nodulare tiroidea nella donna in gravidanza

Ilaria Ricco, Monica Giannetti, Teresa Rago, Ferruccio Santini, Paolo Vitti
UO ENDOCRINOLOGIA I, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

ABSTRACT

{ITA} Il riscontro di noduli tiroidei è un evento spesso occasionale che si può verificare nel corso dell'esame obiettivo o durante procedure diagnostiche eseguite per vari motivi. Tra le cause di malattia nodulare tiroidea la carenza iodica riveste un ruolo predominante. Nei paesi con sufficiente apporto iodico, come ad esempio gli Stati Uniti, la prevalenza di noduli tiroidei è pari a circa il 4-7% nella popolazione adulta; tale proporzione aumenta al 25-33% nei paesi con carenza nutrizionale di iodio, come ad esempio l'Italia. La prevalenza dei noduli tiroidei aumenta con l'aumentare dell'età e con il numero di gravidanze. Uno o più noduli tiroidei sono riscontrabili eco graficamente nel 10% nelle donne nullipare di età compresa tra i 36 ei 50 anni; questa percentuale sale al 25% nelle donne che hanno avuto più gravidanze. In questa rassegna verranno discusse la fisiologia tiroidea dell'unità materno-fetale e la gestione clinica della patologia tiroidea nodulare in gravidanza.

{ENG} Thyroid nodules are frequently discovered during physical examination or during imaging procedures. Iodine deficiency is known to be an important cause of nodular thyroid disease. In countries with sufficient iodine intake, like the USA, the prevalence of thyroid nodules is about 4-7% in the adult population. This prevalence increases to 25-33 % in countries with nutritional iodine deficiency, like Italy. The incidence of thyroid nodules increases with increasing age and with the number of pregnancies. The ultrasound evidence of thyroid nodules is about 10% in nulliparous women aged between 36 and 50 years and this percentage rises at 25% in women who have had multiple pregnancies. This article will discuss the thyroid physiology of the fetal maternal unit and the clinical management of nodular thyroid disease in pregnancy.

INTRODUZIONE

I noduli tiroidei rappresentano una patologia di frequente riscontro e possono essere rilevati incidentalmente durante un esame obiettivo o ancora più spesso nel corso di procedure diagnostiche strumentali [1]. La causa principale che porta allo sviluppo di noduli tiroidei è la carenza nutrizionale di iodio [2]. La prevalenza della patologia nodulare è stimato intorno al 4-7% della popolazione adulta nelle zone a sufficienza iodica, come gli Stati Uniti. Questo dato sale al 25-33% in paesi, come l'Italia, che presentano una carenza nutrizionale di iodio [3].

La prevalenza è maggiore se viene calcolata utilizzando l'ecografia tiroidea, un esame strumentale che viene oggi utilizzato routinariamente da numerosi specialisti [4]. La frequenza della patologia nodulare tiroidea incrementa con l'aumentare dell'età e con il numero di gravidanze [5].

Il riscontro ecografico di noduli tiroidei è pari al 10% in nullipare di età compresa tra i 36-50 anni mentre questa percentuale sale al 25% in donne che hanno avuto più gravidanze [6].

Questi dati indicano un ruolo patogenetico della gravidanza nello sviluppo della patologia nodulare tiroidea che frequentemente viene diagnosticata proprio in questa fase della vita della donna.

FISIOLOGIA TIROIDEA

Gli ormoni tiroidei (tiroxina, T₄; triiodotiroinina, T₃) sono derivati aminoacidici caratterizzati dalla presenza di 4 (T₄) o 3 (T₃) atomi di iodio, il cui numero e la cui disposizione nella molecola sono fondamentali per le proprietà biologiche dell'ormone.

Lo iodio, una volta introdotto nell'organismo attraverso l'apparato digerente (Fig. 1), entra nelle cellule tiroidee (dotate di un meccanismo di trasporto attivo) e viene organificato ad opera di una perossidasi organo-specifica (tireoperossidasi, TPO). Successivamente lo iodio viene legato ai residui di tirosina presenti nella tireoglobulina (Tg), una glicoproteina sintetizzata dai tireociti ed accumulata nella colloide. Ogni molecola di tirosina può legare 1 o 2 atomi di iodio (MIT monoiodotirosina, DIT diiodotirosina). Nella tireoglobulina le iodotirosine vanno incontro ad una reazione di accoppiamento catalizzata dalla TPO, con successiva formazione degli ormoni tiroidei (T₄ = DIT + DIT; T₃ = MIT + DIT) [7].

Il trasporto attivo dello iodio, la sua organificazione, la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei sono regolate dal TSH (ormone tireostimolante), secreto dall'ipofisi. Tra gli ormoni tiroidei ed il TSH esiste un meccanismo contro-regolatorio (feedback negativo) che ha lo scopo di mantenere le concentrazioni ormonali entro un intervallo determinato.

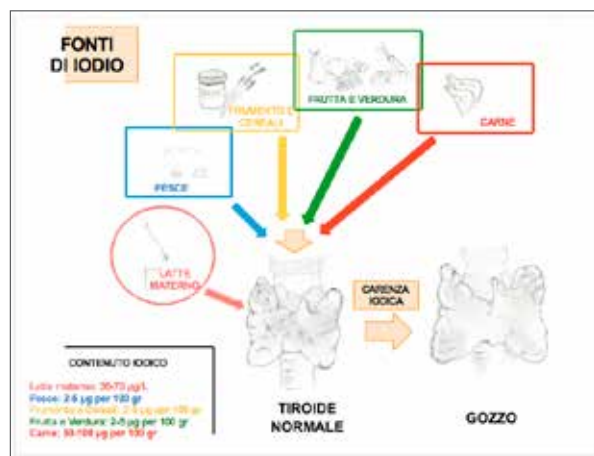


Fig. 1 Le fonti alimentari di iodio. L'apporto alimentare di iodio condiziona la funzione tiroidea

Tabella 1

Condizioni che determinano l'aumentato carico funzionale tiroideo in gravidanza	Aumento della TBG	Aumento del volume plasmatico	Attività placentare desiodasica di tipo 3	Effetto HCG	Aumentato fabbisogno di iodio
Fasi gravidanza	1° trimestre di gravidanza (azione estrogeni)	Progressivo durante tutta la gravidanza	Dal 1° trimestre di gravidanza	Primo trimestre. Picco tra 8° e 11° settimana	Dalle prime settimane di gestazione, fino a termine

Tabella. 1 Meccanismi responsabili dell'aumentato carico funzionale tiroideo nel corso della gravidanza

FISIOLOGIA TIROIDEA IN GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta una condizione di aumentato carico funzionale per la tiroide per i motivi riassunti sinteticamente in Tabella 1. [8, 9]

Aumento della globulina legante la tiroxina (thyroxine binding globulin, TBG)

Gli ormoni tiroidei circolano per la maggior parte legati ad una proteina di trasporto chiamata globulina legante la tiroxina (TBG). Per la restante parte circolano legati all'albumina ed alla transtiretina, mentre meno dello 0,5% circola in forma libera. Durante la gravidanza si verifica un incremento degli estrogeni che hanno un duplice effetto sulla TBG: da un lato stimolano la sintesi epatica della proteina e dall'altro ne rallentano il catabolismo [10]. Come risultato si verifica un aumento delle concentrazioni di TBG, con conseguente incremento della capacità legante la T4 e successivo aumento della quota di ormoni legati [11]. La riduzione della frazione libera determina uno stimolo alla secrezione di TSH ipofisario, che comporta un aumento transitorio della sintesi e della secrezione di ormoni tiroidei fino al ristabilirsi di una nuova condizione di equilibrio.

Aumento del volume plasmatico

Durante la gravidanza si verifica un progressivo aumento del volume plasmatico, con conseguente diluizione degli ormoni tiroidei, che è seguito da un aumento della secrezione al fine di mantenere normali le concentrazioni sieriche degli ormoni.

Presenza della desiodasi di tipo 3 placentare

Con il progredire della gravidanza, un ulteriore fattore che contribuisce all'aumentato carico funzionale tiroideo è rappresentato dalla desiodasi placentare. Le desiodasi sono enzimi che regolano l'attività biologica degli ormoni tiroidei. Ne esistono 3 tipi (D1, D2 e D3). Nella placenta si riscontrano elevate concentrazioni di desiodasi di tipo III, che inattiva gli ormoni tiroidei trasformando la T4 in reverse T3 e la T3 in 3,3'-diiodotirosina [12]. Man mano che la placenta si sviluppa incrementa anche l'attività della desiodasi tipo III, con conseguente aumentato catabolismo degli ormoni tiroidei [13, 14].

Effetto della gonadotropina corionica umana (HCG)

L'inizio della produzione di HCG segna l'inizio della gravidanza. L'HCG è una glicoproteina formata da 2 subunità: alfa e beta. La subunità alfa è identica a quella di FSH, LH e TSH,

mentre la beta è specifica per l'HCG. La concentrazione di HCG aumenta rapidamente nelle prime settimane di gravidanza, raggiungendo il picco intorno alla 8°-11° settimana di gestazione, per poi decrescere. Per la sua analogia con il TSH, la HCG si lega al recettore tiroideo per il TSH e stimola la tiroide [15].

L'HCG è uno stimolatore tiroideo meno potente del TSH e nella maggior parte dei casi i suoi effetti sono modesti, transitori e senza conseguenze cliniche di rilievo. Il principale effetto dell'HCG (evidente nel primo trimestre di gravidanza) è rappresentato da un lieve temporaneo incremento della T4 libera (FT4), con conseguente lieve riduzione del TSH [16]

Aumentato fabbisogno di iodio

Nell'adulto l'apporto iodico necessario al mantenimento di una normale funzione tiroidea è di circa 150 microgrammi al giorno (Fig. 2). In gravidanza il fabbisogno quotidiano aumenta a circa 250 microgrammi a seguito di un incremento della clearance dello iodio, secondaria all'aumento del flusso ematico renale [17]; una parte di iodio viene inoltre messa a disposizio-

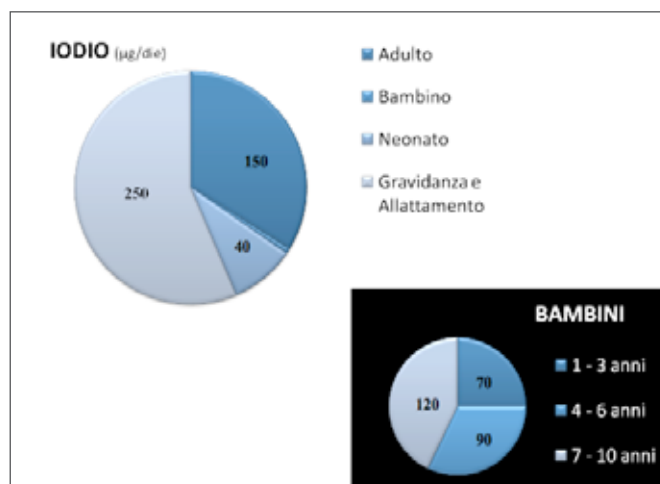


Fig. 2 - L'apporto iodico necessario al mantenimento di una normale funzione tiroidea è di circa 150 microgrammi al giorno. In gravidanza il fabbisogno quotidiano aumenta a circa 250 microgrammi. Le necessità giornaliere di iodio cambiano man mano che il bimbo cresce.

ne della tiroide fetale nel momento in cui inizia a sintetizzare ormoni tiroidei [18, 19].

FISIOLOGIA TIROIDEA FETALE

Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per lo sviluppo di molti tessuti, in particolare per la crescita e la differenziazione del sistema nervoso centrale (SNC). Gli ormoni tiroidei di origine materna sono indispensabili soprattutto nelle primissime fasi dell'embriogenesi, quando la funzione tiroidea fetale non è ancora iniziata. La tiroide origina da un diverticolo della parete ventrale del 1° e 2° arco branchiale localizzato alla base della lingua. Si espande poi in direzione caudale fino a raggiungere la sede finale, anteriormente alla cartilagine tiroidea della laringe, intorno alla 7° settimana di gestazione. Durante questa discesa si forma una struttura tubuliforme, il dotto tireoglosso, che viene progressivamente riassorbita fino a scomparire completamente alla fine del quarto mese. In alcuni individui possono rimanere alcune isole di tessuto residuo con la conseguente formazione di cisti.

Intorno alla 12° settimana, all'interno dei follicoli tiroidei primordiali compare la tireoglobulina. La T4 è presente nel siero fetale a partire dalla 11° settimana di gestazione e le sue concentrazioni aumentano fino a raggiungere quelle dell'adulto intorno alla 36° settimana. La TBG inizia ad essere dosabile nel siero fetale a partire dalla 11° settimana [20, 21]. Il TSH compare nel siero fetale a partire dalla 12° settimana ma non è chiaro il momento in cui si attiva il sistema di contro-regolazione ipofisi-tiroide.

L'associazione tra alterazioni precoci della funzione tiroidea e disordini dello sviluppo neurologico è nota da molto tempo [22]. Gli ormoni tiroidei favoriscono la neurogenesi cerebrale e cerebellare, la migrazione e la differenziazione neuronale, la crescita assonale e dendritica, la sinaptogenesi, la mielinogenesi e la glicogenesi [23]. Un deficit ormonale materno o una grave carenza iodica, con conseguente ipotiroidismo embrionale e/o fetale, possono causare danni irreversibili a carico del SNC [24].

VARIAZIONI FISIOLOGICHE DELLE CONCENTRAZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI MATERNI IN GRAVIDANZA

Le concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei e del TSH in gravidanza possono risultare diverse rispetto agli intervalli normalmente riscontrati nella popolazione adulta. È importante riconoscere tali modificazioni fisiologiche al fine di non incorrere in errori diagnostico-terapeutici. In particolare è da segnalare che l'aumento della TBG durante tutta la gravidanza provoca un aumento delle concentrazioni della T4 e della T3 totali, che risultano pertanto poco attendibili.

Per quanto riguarda le frazioni libere degli ormoni tiroidei, nella fase iniziale della gravidanza si assiste ad un temporaneo incremento dei valori di T4 libera, conseguenza diretta dell'effetto stimolante della HCG sulla tiroide. Dopo la 12° settimana di gravidanza si verifica una progressiva riduzione dei valori di HCG con conseguente normalizzazione dei livelli di T4 libera. Nelle fasi finali della gravidanza si verifica un'apparente riduzione dei valori di FT4, per interferenza con il dosaggio dell'ormone libero [25].

Il TSH è il principale indicatore dello status tiroideo materno

durante la gravidanza. Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) i valori di normalità del TSH in una donna gravida sono compresi tra 0.1 e 2.5 mIU/L nel primo trimestre, tra 0.2 e 3 mIU/L nel secondo trimestre e tra 0.3 e 3 mIU/L nel terzo trimestre [26].

GRAVIDANZA E NODULI TIROIDEI

La gravidanza è una condizione durante la quale la tiroide è sottoposta ad un maggior carico di lavoro, che favorisce la comparsa o l'aggravamento della patologia nodulare tiroidea [6, 27].

Di fronte al riscontro di uno o più noduli tiroidei in una donna in gravidanza la cosa principale è verificare la funzione tiroidea, in quanto un ipertiroidismo o un ipotiroidismo richiedono un intervento terapeutico tempestivo. Sarà pertanto opportuno effettuare un prelievo ematico per la determinazione degli ormoni tiroidei liberi (FT4 ed FT3) e del TSH. Il dosaggio della calcitonina deve essere eseguito sempre in caso di patologia nodulare tiroidea, in quanto il riscontro di elevati valori di calcitonina è suggestivo di carcinoma midollare della tiroide [28]. È utile anche valutare la presenza di anticorpi anti-tiroide (Anticorpi anti tireoglobulina AbTg; anticorpi anti tireoperoxidasi AbTPO) la cui presenza non è di per sé un fattore prognostico negativo per la gravidanza. Individuare la presenza di autoimmunità tiroidea è tuttavia importante in quanto è un segno predittivo per l'insorgenza di una tiroidite post-partum, che si verifica prevalentemente entro 6 mesi dal parto. Particolare attenzione va rivolta a madri con ipertiroidismo autoimmune (morbo di Basedow), caratterizzato dalla presenza di anticorpi attivanti il recettore del TSH (TRAb). Questi anticorpi, se presenti ad alto titolo, possono attraversare la barriera placentare e causare ipertiroidismo fetale [29].

Una volta determinata la funzione tiroidea materna dovremo indagare la natura dei noduli per stabilire se il loro eventuale trattamento debba essere attuato subito o possa essere procrastinato dopo il parto. La raccolta dei dati anamnestici della

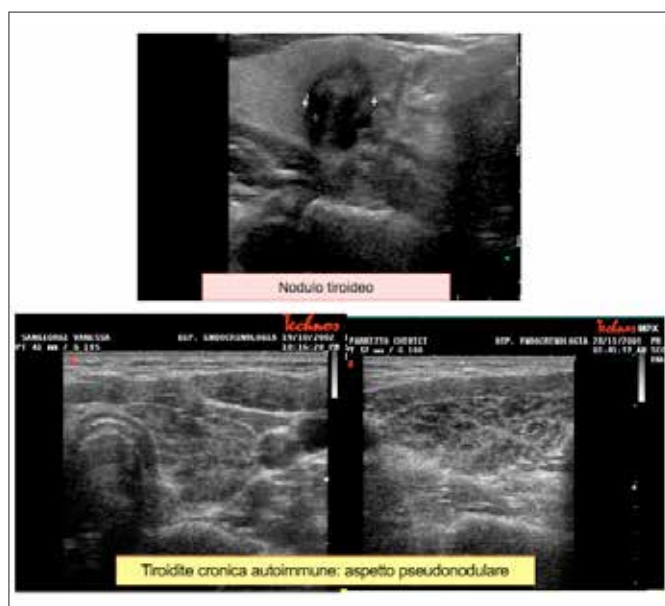


Fig. 3 - L'ecografia tiroidea è discriminante per definire le tipologie di noduli tiroidei.

paziente è importante per stabilire la provenienza (aree ad epidemia gozzigena o meno) e per conoscere l'eventuale integrazione con iodio da fonti alternative (sale iodato o di integratori contenenti iodio), l'eventuale familiarità per patologia nodulare tiroidea, una storia di pregressa irradiazione sul collo (fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma tiroideo).

Tra gli accertamenti strumentali, l'ecografia è la tecnica di scelta poiché è di facile esecuzione ed esente da rischi radiologici, permette di valutare il volume ghiandolare ed il numero di noduli nonché la loro struttura (solida o cistica) (Fig 3). Le vere cisti della tiroide sono rare, più frequentemente si tratta di noduli misti. In generale, sono i noduli tiroidei superiori a 1 cm di diametro che hanno una rilevanza clinica e dovrebbero essere sottoposti ad un approfondimento diagnostico.

La scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi, che viene utilizzata per distinguere noduli "caldi" (funzionanti) da noduli "freddi" (non funzionanti), non deve essere impiegata durante la gravidanza per evitare la somministrazione di sostanze radioattive al prodotto del concepimento.

L'agoaspirazione con esame citologico è il metodo più accurato per valutare la natura dei noduli tiroidei e la sua esecuzione non è controindicata in gravidanza [30]. L'esito dell'esame citologico potrà rilevare la presenza di: noduli benigni, che rappresentano la maggior parte dei noduli tiroidei; carcinomi della tiroide; noduli a citologia indeterminata (follicolare, a cellule ossifile o di Hurtle) ovvero noduli in cui la citologia non consente di stabilire una diagnosi di benignità o malignità. Nelle varie casistiche il 15-25 % dei noduli a citologia indeterminata si rivela un carcinoma all'esame istologico [31].

Nei casi incerti, può essere utile eseguire un particolare tipo di indagine ecografica, detta elastosonografia. L'elastosonografia è una metodica ecografica dinamica che permette di valutare la deformabilità dei noduli. Noduli di consistenza aumentata si associano maggiormente a rischio di malignità. Tuttavia la palpazione è un parametro estremamente soggettivo e dipende dall'esperienza dell'esaminatore. L'elastosonografia permette

di quantificare la consistenza del nodulo misurando il grado di distorsione del nodulo sotto l'applicazione di una forza esterna, con elevate sensibilità e specificità nella previsione della natura del nodulo [32, 33] (Fig. 4).

LA GESTIONE DEI NODULI TIROIDEI IN GRAVIDANZA

Noduli benigni

Nel caso di noduli benigni, soprattutto se di piccole dimensioni e in presenza di una normale funzione tiroidea, è possibile semplicemente raccomandare l'integrazione con iodio e osservare l'evoluzione. Nel caso di noduli la cui presenza sia già stata accertata, in previsione di una gravidanza può essere utile iniziare una terapia con L-tiroxina a scopo preventivo. La somministrazione di dosi crescenti di L-tiroxina consente di ridurre progressivamente i livelli di TSH inibendo la crescita dei noduli esistenti e la eventuale formazione di altri [34].

Noduli a citologia indeterminata

In considerazione del loro basso rischio di malignità (<5%) può essere opportuno iniziare la terapia con tiroxina associata a controlli ecografici. La paziente dovrà essere tranquillizzata in quanto i nove mesi di gravidanza non andranno ad incidere sulla prognosi. La diagnosi istologica definitiva potrà essere rimandata dopo il parto.

Carcinomi

La maggior parte dei carcinomi tiroidei sono carcinomi papillari. Generalmente sono tumori a crescita lenta, con scarsa tendenza a metastatizzare. Il primo approccio terapeutico è sicuramente la tiroidectomia totale, che dovrà però essere eseguita senza mettere a rischio il feto. Se il nodulo è di dimensioni ridotte e se non sono presenti metastasi linfonodali si può decidere di sottoporre la paziente all'intervento subito dopo il parto. Nel frattempo può essere utile la terapia soppressiva con tiroxina [35].

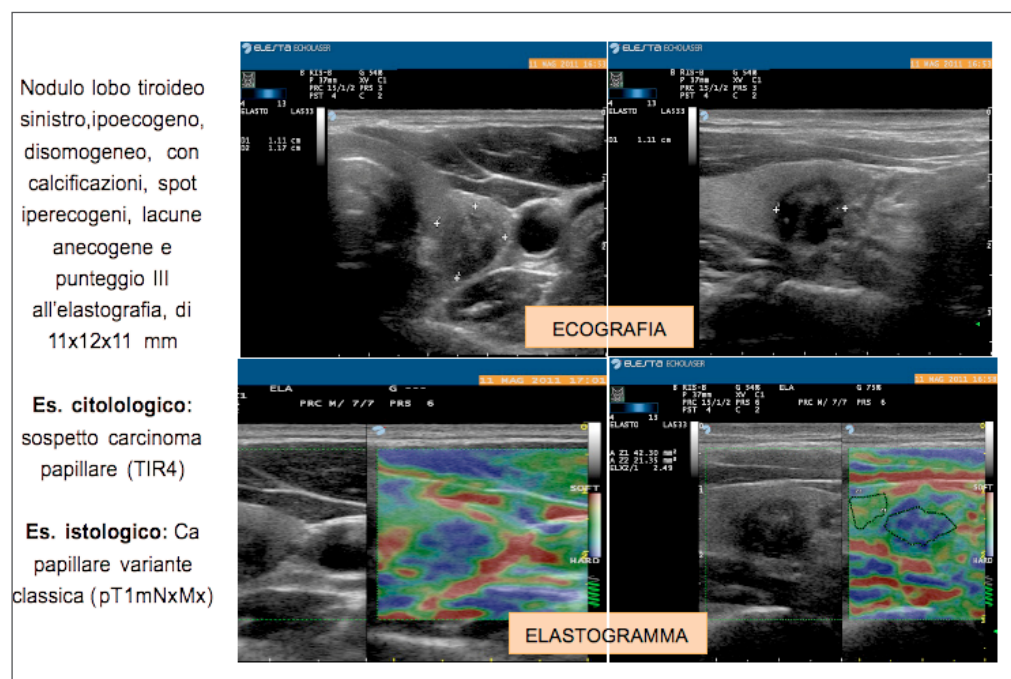


Fig. 4 - La valutazione strumentale e clinica permette la identificazione della tipologia di nodulo tiroideo.

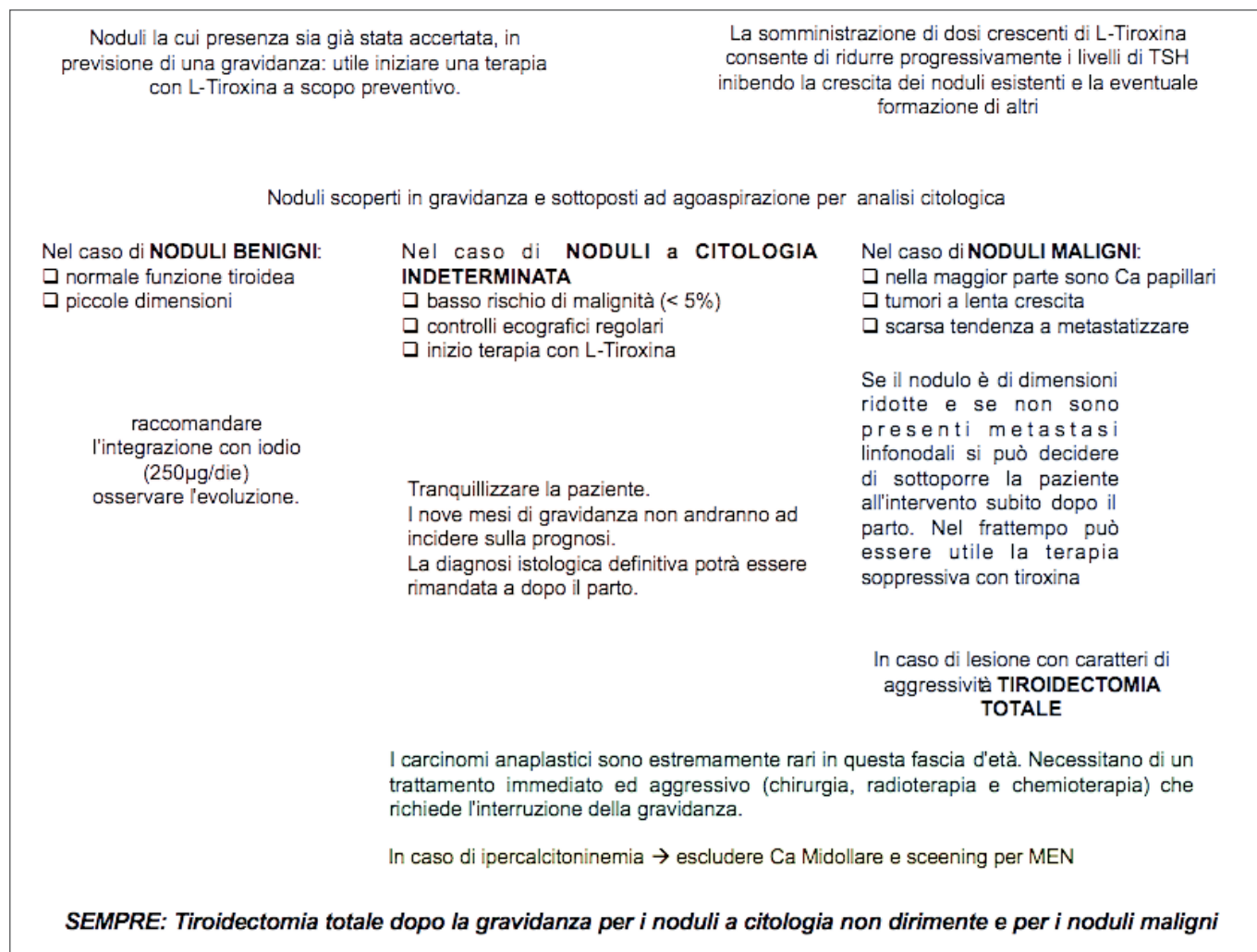


Fig. 5 - Flow chart per il comportamento clinico nel caso di noduli tiroidei in corso di gravidanza

Diverso è il discorso nel caso dei carcinomi anaplastici della tiroide e del carcinoma midollare, sia nella sua forma sporadica che nell'ambito delle neoplasie endocrine multiple. I carcinomi anaplastici sono estremamente rari in questa fascia d'età. Hanno una prognosi pessima e necessitano di un trattamento aggressivo (chirurgia, radioterapia e chemioterapia) che richiede l'interruzione della gravidanza.

L'ipercalcitoninemia, marcatore di carcinoma midollare della tiroide, in assenza di chiara localizzazione di malattia tiroidea non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta ad una gravidanza; tuttavia, donne che desiderino una gravidanza ed abbiano una storia documentata di ipercalcitoninemia devono essere accuratamente studiate per la possibile presenza di un carcinoma midollare della tiroide o di una malattia da neoplasie endocrine multiple [36] (Fig. 5).

{BIBLIOGRAFIA}

1. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):329-49.
2. World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD consultation, Geneva, Switzerland, 3-5 November 1992
3. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. Ann Ital Chir. 1996 May-Jun;67(3):317-25.
4. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. Horm Res. 2007; (Suppl 5): 199-201.
5. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):1010-4.
6. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid. 1993 Spring;3(1):7-9.
7. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid. 2001 May;11(5):407-14.
8. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid. 1999 Jul; 9(7):631-5.

9. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011;97:137-48.
10. Glinoe D. Increased TBG during pregnancy and increased hormonal requirements. *Thyroid.* 2004 Jun;14(6):479-80; author reply 480-1.
11. Midgley JE, Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: the diagnostic implications. *Thyroid.* 2013 Mar;23(3):259-61.
12. Santini F, Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco GN. Evidence that the human placental 5-monodeiodinase is a phospholipid-requiring enzyme. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jun;74(6):1366-71.
13. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, Scartabelli G, Ceccarini G, Coccoli L, Chopra IJ, Boldrini A, Pinchera A. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):493-8.
14. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1384-8.
15. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid.* 1995 Oct;5(5):425-34.
16. De Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregon MJ, Escobar del Rey F. The Changing Role of maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. *Semin Perinatol* 32:380-386.
17. Smyth PP, Darke C, Parkes AB, Smith DF, John R, Hetherington AM, Lazarus JH. Assessment of goiter in an area of endemic iodine deficiency. *Thyroid.* 1999 Sep;9(9):895-901.
18. Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA.* 2012 Dec 19;308(23):2463-4.
19. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: just do it. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):7-8.
20. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Nov;31(5):565-71.
21. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Fetal thyroid function. *Fetal Diagn Ther.* 1993 Jan-Feb;8(1):60-72.
22. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U25-37.
23. Stein SA, Adams PM, Shanklin DR, Mihailoff GA, Palnitkar MB. Thyroid hormone control of brain and motor development: molecular, neuroanatomical, and behavioral studies. *Adv Exp Med Biol.* 1991;299:47-105.
24. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):225-48.
25. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):260.e1-6.
26. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081-125.
27. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1010-4.
28. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;78(4):826-9.
29. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):1-8.
30. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR Jr, Zeiger MA, Zini M; AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
31. Hamburger JL. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):335-9.
32. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2917-22.
33. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5274-80.
34. Bartalena L, Pinchera A. Levothyroxine suppressive therapy: harmful and useless or harmless and useful? *J Endocrinol Invest.* 1994 Sep;17(8):675-7.
35. Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):265-72.
36. Duntas LH. Clinical comments related to medullary thyroid cancer diagnosis and management. *Thyroid Res* 2013, 6 (Suppl 1): 56