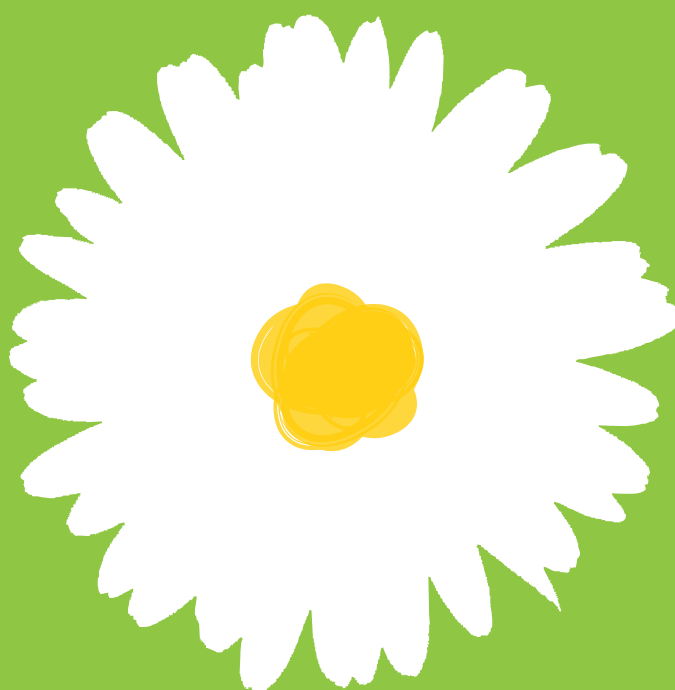




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2021

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Alessandro D. 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



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2021 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

Follow-up ed evoluzione della TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva)
nella donna già in terapia

Paoletti AM, Neri M, Giancane E, Vallerino V, Corda V, Abis P, Ronchi A, Marotto MF, Pilloni M,
Piras B, Melis GB, Mais V.

5

Il contraccettivo giusto: una questione di counselling

Giovanni Grandi, Maria Chiara Del Savio

9

Inositoli: è tempo di capire per sapere poi come fare

Alessandro D Genazzani

13

Le terapie mediche per l'obesità: le possibili scelte oltre alla dieta

Paola Fierabracci, Alessio Basolo

Follow-up ed evoluzione della TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) nella donna già in terapia

Paoletti AM, Neri M, Giancane E, Vallerino V, Corda V, Abis P, Ronchi A, Marotto MF,
Pilloni M, Piras B, Melis GB, Mais V.

CLINICA GINECOLOGICA OSTETRICA E DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI, SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA
ED OSTETRICIA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, AZIENDA OSPEDALIERO-
UNIVERSITARIA DI CAGLIARI, POLICLINICO UNIVERSITARIO DUILIO CASULA (CAGLIARI).

ABSTRACT

{ITA} Nell'ultimo decennio si è rivalutato il ruolo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) della menopausa, grazie all'utilizzo di bassissimi dosaggi, all'introduzione di nuovi progestinici con un profilo di sicurezza migliore e alla pubblicazione di studi che supportano i vantaggi del trattamento per la salute della donna in post-menopausa. Sulla base delle raccomandazioni delle società internazionali che si occupano di TOS, non esiste indicazione a interrompere tassativamente il trattamento dopo un determinato periodo. Pertanto, nella gestione della donna che assume TOS si devono considerare aspetti quali dose ormonale da usare, tipo di progestinico da associare, modo di somministrazione e follow-up. Questa mini-review affronta ciascuno di questi aspetti.

{ENG} In the last decade, the role of hormone replacement therapy (HRT) of menopause has been reassessed, thanks to the use of very low doses, to the introduction of new progestogens with a better safety profile and to the publication of studies that support the benefits of treatment for the post-menopausal women health. Based on the recommendations of international societies that are interested in HRT, there is no indication to strictly stop treatment after a certain period. Therefore, in the management of the women who assume HRT, aspects such as hormone dose to be used, type of progestin to be associated, method of administration and follow-up must be considered. This mini-review focuses each of these aspects

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio è stata profondamente rivalutata l'utilità e l'importanza della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per la salute della donna in post-menopausa, anche grazie all'introduzione di nuove molecole, specialmente in riferimento ai nuovi progestinici disponibili. Infatti, numerose evidenze sono emerse in letteratura che dimostrano la significativa correlazione tra i sintomi immediati della menopausa e il rischio per la salute metabolica, del sistema cardiocircolatorio, dell'osso e del sistema nervoso centrale [1-3], così da sviluppare il concetto che la donna che più manifesta sintomi climaterici è più a rischio in futuro per queste problematiche (figura 1).

Attuare una TOS, pertanto, consente di migliorare nell'immediato il benessere e la qualità di vita della donna con menopausa sintomatica, ma permette inoltre di ridimensionare i rischi per la salute futura [4,5]. La Società Italiana della Menopausa (SIM) nel 2017 ha coniato delle raccomandazioni sulla TOS [5], in linea con le raccomandazioni delle società mondiali che si occupano di menopausa: suggerisce di proporre la TOS alle donne sintomatiche, di età inferiore ai 60 anni e comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni; la TOS, inoltre, deve far parte di un insieme di interventi volti a migliorare lo stato di salute generale, comprendente raccomandazioni sullo stile di vita, sulla nutrizione e sull'attività fisica. Tra questi aspetti, l'attività fisica presenta, per altro, una correlazione diretta con i sintomi della menopau-

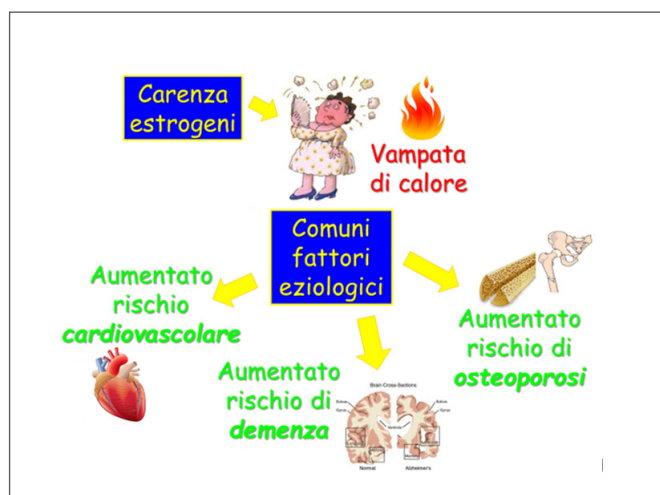


Fig. 1 - La menopausa e la riduzione dei livelli di estrogeni determinano un progressivo aumento di vari tipi di rischio.

sa: le donne che svolgono abitualmente attività fisica avvertono sintomi meno intensi e l'allenamento migliora il controllo termoregulatorio e riduce i sintomi soggettivi connessi con la vampata di calore [6]. Obesità e sovrappeso, nonostante si creda che il tessuto adiposo protegga dai sintomi climaterici per l'azione di conversione di androgeni in estrogeni mediata dall'aromatasi, sono stati correlati negativamente col sintomo vampata: donne con maggiore BMI riferiscono più vampate

rispetto alle coetanee magre [7], aumenti del tessuto adiposo in peri-/post-menopausa aumentano i sintomi neurovegetativi [8], mentre la perdita di peso migliora la sintomatologia riferita [9]. Di conseguenza, la donna che segue un percorso di terapia ormonale della menopausa dovrebbe essere sempre esortata ad uno stile di vita e dietetico idoneo.

Tra i principi generali della TOS, le variabili da tenere in considerazione sono relative al dosaggio di estrogeni da utilizzare, al tipo di progestinico da associare nella donna che ha l'utero, al modo di somministrazione della terapia, nonché al follow-up della donna in trattamento e alla durata del trattamento stesso.

DOSAGGIO ORMONALE DA IMPIEGARE

Non esiste un dosaggio definito ideale in TOS poiché la risposta terapeutica è individuale ed estremamente variabile. Quello da impiegare è il dosaggio sufficiente per ottenere beneficio sulla sintomatologia, considerando che il target terapeutico può essere ottenuto anche con dosi basse di estrogeni [5,10]. Di recente, stanno emergendo evidenze sull'efficacia di dosaggi ultra-bassi di estrogeni o estro-progestinici nel controllo della sintomatologia climaterica [11,12], anche se non è chiaro il loro ruolo protettivo nei confronti di osteoporosi e fratture [13]. Nella tabella 1 sono indicati i dosaggi comunemente utilizzati in TOS della menopausa.

TIPO DI PROGESTINICO

L'impiego di progesterone o di progestinici in TOS è necessario nella donna che ha l'utero per proteggerla dal rischio di sviluppare iperplasia e neoplasia endometriale, eccezion fatta per la combinazione estrogeni coniugati/bazedoxifene, formulazione che grazie al bazedoxifene ha un'azione intrinseca endometrio-protettiva [14]. Rispetto al più desueto medrosiprogesterone acetato (MPA), oggi sono disponibili diversi progestinici di sintesi che possono avere effetti differenti in relazione ai rischi della TOS. Ad esempio, se si considera il lieve aumento del rischio di tumore mammario nelle utilizzatrici di terapia combinata estro-progestinica, questo non sembra verificarsi nelle associazioni con progesterone micronizzato o diidrogesterone, rispetto ad altri progestinici di sintesi [5,15]. Un altro aspetto da tenere in considerazione, è l'influenza che i progestinici possono avere sul sistema nervoso centrale, l'umore e il rischio di disturbi cognitivi. I risultati dell'*Women's Health Initiative-Memory Study* non hanno evidenziato un'azione protettiva sullo sviluppo di disfunzioni cognitive da parte della TOS con MPA come progestinico, ma, piuttosto, è emerso un potenziale effetto nocivo quando il trattamento è iniziato in età più avanzate [16]. Tuttavia, il progesterone naturale e altri progestinici di sintesi presentano dei profili di farmacocinetica e farmacodinamica ben diversi, e numerosi studi, sia in modelli cellulari e animali, sia clinici, hanno supportato l'ipo-

tesi di un effetto neuroprotettivo del progesterone [17]. Non a caso, il progesterone viene convertito a livello cerebrale in allopregnanolone, un neurosteroido che modula l'attività dei recettori GABA-ergici, in particolare il recettore GABA-A, con un'azione ansiolitica e antidepressiva [18], e stimola la sintesi di fattori neurotrofici cerebrali, effetti non indotti invece dall'MPA [17]. Altri lavori hanno studiato gli effetti indotti da altri progestinici di sintesi a livello cerebrale, in modo particolare sulla loro attività di stimolo sulle concentrazioni di allopregnanolone [19]. In studi condotti su topi ovariectomizzati, sia il clormadinone acetato, sia il nomegestrolo acetato hanno dimostrato di aumentare i livelli di allopregnanolone e betaendorfine in aree specifiche cerebrali (sistema limbico), con un effetto talvolta sinergico quando co-somministrati con l'estradiolo [20,21]. Da studi clinici condotti in donne in post-menopausa emerge, inoltre, che la TOS, verosimilmente proprio per questa azione a livello centrale, può migliorare i sintomi psicologici e il tono dell'umore: ci sono evidenze su un effetto psicologico favorevole svolto dalla combinazione estradiolo valerato/ciproterone acetato, capace anche di attivare i circuiti dopaminergici, in misura maggiore del solo estradiolo [22]. La combinazione estradiolo valerato/dienogest ha dimostrato effetti positivi sui sintomi psicologici, rispetto alla combinazione estradiolo valerato/MPA, che ne ha determinato addirittura un peggioramento [23]. Il dienogest in TOS, inoltre, ha dimostrato effetti protettivi e benefici su vigilanza, funzioni cognitive e memoria [24,25]. Sono da confermare con studi più specifici gli effetti del tibolone sulle funzioni cognitive, ma questa particolare molecola, per la sua peculiare caratteristica di essere convertita in metaboliti con attività estrogenica, progestinica e androgenica, ha dimostrato di avere effetti positivi sul tono dell'umore, ma soprattutto di conferire significativi miglioramenti della sessualità e della libido [26]. Pertanto, una terapia sostitutiva con questa molecola merita di essere considerata nella donna in cui è più manifesto un declino della sessualità. In conclusione, l'effetto della TOS sui sistemi psico-cognitivi deve essere rivalutato alla luce di queste numerose evidenze di "neuroprotezione" e di beneficio sul tono dell'umore svolte dai più nuovi progestinici.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Come ben noto, una TOS sistemica può essere attuata mediante somministrazione orale o transdermica. La somministrazione transdermica presenta il vantaggio di oltrepassare il circolo epatico e l'effetto di primo passaggio; di conseguenza, questo tipo di somministrazione presenta alcuni vantaggi in termini di sicurezza, relativamente al rischio emocoagulativo e tromboembolico. Già da tempo sono state riportate evidenze in letteratura sul diverso profilo di sicurezza con queste due diverse vie di somministrazione. Uno dei primi studi

DOSE	Estradiolo orale	Estrogeni coniugati	Estradiolo gel transcutaneo	Estradiolo cerotto	Tibolone
Standard	2 mg	0,625 mg	1,5 mg	50 mcg	2,5 mg
Bassa	1 mg	0,45 mg	1 mg	25 mcg	1,25 mg
Ultra-bassa	0,5 mg	0,30 mg	0,75 mg	12,5 mcg	0,625 mg

Tabella 1 dosaggi comunemente utilizzati in TOS. Modificata dall'originale, vedi ref. 5

caso-controllo, condotto nel 1997 in 55 donne sane in post-menopausa, che ha confrontato l'effetto di una TOS per via orale e per via transdermica sui marcatori della coagulazione: rispetto al placebo, è stato dimostrato che il regime orale, ma non quello transdermico, aumenta significativamente i livelli di attivazione della protrombina e la capacità fibrinolitica globale, e riduce significativamente i livelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno e del suo inibitore, concludendo che la TOS per via orale è in grado di attivare i meccanismi della coagulazione, mentre la terapia transdermica ha un effetto sostanzialmente neutrale [27]. Analogamente, nonostante un sovrapponibile effetto endotelio-protettivo per entrambe le vie di somministrazione per la capacità di indurre vasodilatazione periferica, gli estrogeni somministrati per via orale comportano un aumento della proteina C reattiva, marcatore di infiammazione, che non si associa invece al trattamento transdermico [28]. Questi dati clinici trovano un corrispettivo con ampi studi di coorte, che hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi trombo-embolici venosi in donne che utilizzano TOS, quando questa venga assunta per via orale ma non se assunta per via transdermica [29,30]. Altri studi, infine, hanno cercato una correlazione tra TOS e rischio di stroke: da uno studio di coorte condotto considerando i casi di stroke in donne inglesi di età compresa tra i 50 e i 79 anni, è emerso un significativo aumento del rischio di eventi nelle utilizzatrici di TOS orale sia ad alto che a basso dosaggio rispetto alle non utilizzatrici, mentre nelle utilizzatrici di terapia transdermica il rischio aumentava solo con alti dosaggi [31]. Alla luce di queste evidenze scientifiche, è di fondamentale importanza la scelta della modalità di somministrazione del trattamento, considerando anche parametri individuali come età, BMI, comorbidità e stato metabolico, prediligendo una somministrazione transdermica in donne d'età maggiore o con profili di rischio meno favorevoli per eventi cardiovascolari e tromboembolici. Nella tabella 2 sono riassunti gli effetti delle diverse modalità di somministrazione della TOS analizzati in questo paragrafo.

DOSE	TOS orale	TOS transdermica
Attivazione della coagulazione	↑	—
PCR	↑	—
Rischio TEV	↑	—
Rischio stroke	↑	↑

Tabella 2: effetti delle diverse vie di somministrazione della TOS.

TEV= tromboembolismo venoso

PCR= proteina C reattiva

FOLLOW-UP E DURATA DEL TRATTAMENTO

Dopo l'inizio di una TOS, sarebbe opportuno rivalutare la donna entro 2-3 mesi, col fine di valutare l'efficacia e l'eventuale insorgenza di eventi avversi [13]. Le raccomandazioni nazionali e internazionali sono d'accordo col suggerire successivamente controlli annuali, durante i quali rivalutare la sintomatologia e la storia clinica della donna, e, se ritenuto opportuno, consigliare eventuali esami strumentali e di laboratorio per valutare lo stato di salute generale [5,10,13]. La comparsa di effetti collaterali soggettivi come tensione mammaria, cefalea o ritenzione idrica può essere gestita con una riduzione della dose, oltre che con il cambiamento della terapia [13]. Relativamente alla durata della TOS, non esistono delle indicazioni ad interrompere tassativamente il trattamento dopo un determinato periodo, ma la scelta di continuazione dovrebbe essere affrontata con la donna creando un accordo terapeutico alla luce dei sintomi, dei benefici e dei rischi della terapia [5]. L'utilizzo di dosi basse o ultra-basse e di modalità di somministrazione più neutrali, come la somministrazione transdermica, consente, infatti, di portare avanti la terapia sostitutiva con un buon livello di sicurezza, sempre che non sussistano o non compaiano controindicazioni all'utilizzo [5]. In conclusione, più che mai quando si parla di terapia ormonale della menopausa, è fondamentale l'individualizzazione del trattamento sulla base delle esigenze della donna.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118:1234-40.
2. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524-34.
3. Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;82:288-90.
4. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5.
5. Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, Caruso S, Cicinelli E, DE Leo V, DI Carlo C, Farris M, Gambera A, Guaschino S, Lanzone A, Paoletti AM, Russo N, Vicariotto F, Villa P, Volpe A; Italian Menopause Society (SIM). Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol*. 2018;70:27-34. www.simenopausa.it
6. Bailey TG, Cable NT, Aziz N, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Low DA, Jones H. Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flashes. *J Physiol*. 2016;594:657-67.
7. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96:1226-35.
8. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, Joffe H, Crandall CJ, Waetjen LE, Matthews KA. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2009;170:766-74.

9. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause*. 2015;22:59-65.
10. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728-53.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K, A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21:227-35.
12. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:771-9.
13. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016;89:63-72.
14. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E189-E198.
15. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
16. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651-62.
17. Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav*. 2013 Feb;63:284-90.
18. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, Savic I, Strömberg J, Timby E, van Broekhoven F, van Wingen G. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2014;113:88-94.
19. Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, Genazzani AR. Progestogens and brain: an update. *Maturitas*. 2009;62:349-55.
20. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception*. 2009;80:53-62.
21. Lenzi E, Pluchino N, Begliuomini S, Ninni F, Freschi L, Centofanti M, Casarosa E, Luisi S, Valentino V, Luisi M, Genazzani AR. Effects of nomegestrol acetate administration on central and peripheral beta-endorphin and allopregnanolone in ovx rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;110:67-75.
22. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, Orrù M, Crippa D, Orlandi R, Del Zompo M, Melis GB. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:608-12.
23. Caglayan EK, Kara M, Etiz S, Kumru P, Aka N, Kose G. The effects of progesterone selection on psychological symptoms in hormone replacement therapy. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:63-7.
24. Saletu B, Anderer P, Gruber D, Metka M, Huber J, Saletu-Zyhlarz GM. Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas*. 2002;43:165-81.
25. Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, Gruber D, Metka M, Huber J, Gräser T, Oettel M. Effects of hormone replacement therapy on perceptual and cognitive event-related potentials in menopausal insomnia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:419-45.
26. Genazzani AR, Pluchino N, Bernardi F, Centofanti M, Luisi M. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2:299-307.
27. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3071-8.
28. Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, Yi YC, Tsai AC, Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2006;21:2715-20.
29. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115:840-5.
30. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:340-5.
31. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.

Il contraccettivo giusto: una questione di counselling

Giovanni Grandi, Maria Chiara Del Savio

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICA DI MODENA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E
CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La nuova frontiera della contraccezione è la personalizzazione terapeutica. Il medico di oggi deve mettere alla base del suo counselling contraccettivo la corretta informazione e guidare e supportare la scelta contraccettiva della donna. L'assenza o la mancata cura di questo aspetto determina una scarsa aderenza alle terapie che vengono prescritte a lungo termine. In questa review analizziamo le diverse problematiche che bisogna affrontare e come conviene muoversi quando ci si accinge alla prescrizione dei tanti contraccettivi reversibili short-acting e long-acting che oggi abbiamo a disposizione, sia nella donna che richiede solo un pratico contraccettivo per la pianificazione familiare, sia nella paziente che si aspetta anche di poter migliorare alcune comuni patologie dell'età riproduttiva (come cicli mestruali abbondanti, dismenorrea, fibromatosi, adenomiosi, endometriosi, segni di iperandrogenismo/ovaio policistico, sindrome premestruale).

{ENG} The new frontier of contraception is therapeutic customization. Nowadays, physicians must put correct informations at the basis of the contraceptive counselling and guide and support the woman's contraceptive choice. The absence or lack of care of this issue results in poor adherence to the drugs/systems that are prescribed in the long term. In this review, we evaluate the different problems that need to be faced and how it is convenient to move when prescribing the many short-acting (SARCs) and long-acting (LARCs) reversible contraceptives that we have available today, both in women who only require a convenient contraceptive method for family planning, both in the patient who also expects an improvement for common diseases of reproductive life (such as heavy menstrual bleedings, dysmenorrhea, leiomyomas, adenomyosis, endometriosis, signs of hyperandrogenism / polycystic ovary syndrome, premenstrual syndrome).

INTRODUZIONE

La nuova frontiera della contraccezione ormonale è la personalizzazione terapeutica. Grazie alla continua ricerca nell'ambito dell'endocrinologia ginecologica oggi c'è una grande disponibilità non solo di molecole diverse, ma anche di preparazioni, vie e modi di somministrazione.

Da questo però dipendono nuove responsabilità per il medico di oggi che deve mettere alla base del suo counselling contraccettivo l'informazione e guidare e supportare la scelta contraccettiva della donna. L'assenza o la mancata cura di questo aspetto determina una scarsa aderenza alle terapie che vengono prescritte a lungo termine. Oggi il tasso di abbandono dei contraccettivi ormonali cresce stabilmente nel tempo, raggiungendo già un terzo dopo 12 mesi (1, 2) e la metà entro i 24 mesi dall'inizio del metodo [3].

Studi precedenti dimostrano che un'importante percentuale di donne indecise sul ruolo della contraccezione ormonale la adotta dopo un adeguato counselling [4]. Inoltre, un intervento sperimentale in tema di counselling contraccettivo nelle già utilizzatrici migliora il tasso di continuazione e riduce la sospensione dovuta ad esempio alle alterazioni del ciclo [5]. Infine, il counselling inadeguato porta ad un maggiore rischio di uso scorretto del contraccettivo [6].

COSA INDIVIDUARE NELLA PAZIENTE CHE RICHIEDE CONTRACCEZIONE ORMONALE?

La paziente che richiede contraccezione ormonale è un soggetto complesso che presenta un determinato apparato genitale (utero ed annessi) in una particolare situazione ormonale dipendente in gran parte dalla fase della vita riproduttiva: bisogna considerarla nel complesso per fare la scelta più giusta. La donna potrebbe aver già effettuato una scelta autonoma o potrebbe invece richiedere una scelta condivisa. Nel primo caso compito del medico sarà esplicitare le modalità di assunzione del metodo, le avvertenze ed eventuali interazioni farmacologiche, i possibili effetti collaterali e gli effetti benefici extra-contraccettivi [4]. Nella donna che non ha valutato autonomamente un metodo contraccettivo la scelta sarà invece condivisa, guidata dalle preferenze e dalle caratteristiche della donna. Questo è il primo memento di tutti i counselling contraccettivi.

Nella primissima fase del counselling bisogna inoltre individuare se quel soggetto richiede solamente contraccezione efficace a scopo anti-concezionale (rari casi, soprattutto adolescenti) (**solo contraccezione**) o può beneficiare di altri effetti extra-contraccettivi (la stragrande maggioranza dei soggetti) (**contraccezione con benefici**).

I contraccettivi ormonali sono sicuri per gran parte delle donne in buona salute; tuttavia, per individuare le categorie a rischio l'OMS ha elaborato i Criteri medici di eleggibilità (MEC) per la prescrizione dei contraccettivi, che guidano la pratica clinica sui possibili utilizzi di determinati metodi. Durante la prima visita, le linee guida internazionali WHO 2015 non richiedono di eseguire screening per la trombofilia prima di qualsiasi prescrizione, ma semplicemente di eseguire un'accurata anamnesi personale e familiare con la misurazione della pressione arteriosa della paziente per individuare le poche controindicazioni assolute alla contraccezione ormonale [7].

SOLO CONTRACCEZIONE

Se il soggetto ricade nella prima categoria, ci si può indirizzare verso metodi reversibili o permanenti (sterilizzazione tubarica), a seconda della pregressa parità, dell'età e dai desideri futuri di procreazione della paziente. Per quanto riguarda i metodi reversibili, oggi si hanno a disposizione i short-acting reversible contraceptives (SARCs) o i long-acting reversible contraceptives (LARCs). Fra i SARCs le possibilità ricadono sulle pillole combinate, le pillole a base di solo progestinico, l'anello vaginale ed il cerotto transdermico. Fra i LARCs i possibili dispositivi sono quelli intrauterini, al rame (tradizionali o con perle) o a rilascio di levonorgestrel (LNG), e l'impianto sottocutaneo.

In questa fase è necessario parlare a lungo di modalità di sanguinamento: bisogna informare la paziente che il sanguinamento durante un qualsiasi metodo contraccettivo ormonale è assolutamente inutile e che averlo o non averlo dipende esclusivamente dalla scelta personale. In base a questa risposta si sceglierà il SARC più adatto, tenendo presente che i regimi di somministrazione 21+7 sono un retaggio della storia della pillola [8] e che i regimi di somministrazione continuati saranno il futuro della contraccezione ormonale, soprattutto perché sono più efficaci in termini contraccettivi [9]. Sono quindi da preferire nelle teenagers, dove il rischio di dimenticanza della pillola è molto alto.

In queste particolari pazienti l'acquisto della nuova scatola di pillole è un momento delicato e il passaggio da una scatola all'altra è altamente a rischio di sospensione: meglio ridurre questo momento da 13 a 4 volte l'anno, o evitarlo proprio [10].

CONTRACCEZIONE CON BENEFICI

Con la paziente che necessita di contraccezione con benefici si deve raccogliere un'accurata anamnesi che mette insieme le caratteristiche del ciclo mestruale in tema di regolarità, dolorosità ed abbondanza, la presenza di segni di iperandrogenismo (acne, seborrea, irsutismo), di cefalea o di sindrome premestruale, l'anamnesi familiare, passando da alcuni dati clinico-strumentali.

In tale paziente la fase di prescrizione non può prescindere dall'esecuzione di una semplice ecografia transvaginale o transaddominale/transrettale (paziente virgo) per individuare la presenza di eventuali patologie uterine (adenomiosi, fibromatosi) e pelviche (cisti ovariche, endometriosi ovarica e profonda).

COME MUOVERSI NELLE DIVERSE PATOLOGIE:

Cicli mestruali abbondanti:

SARCs: prediligere progestinici con alta affinità endometriale [dienogest (DNG), nomegestrolo acetato (NOMAc)] [11]. I nuovi contraccettivi con l'estrogeno naturale sembrano essere più efficaci di quelli contenenti etinil-estradiolo (EE) [12]. Se si sceglie l'EE, adottare i suoi dosaggi più alti (30-35 µg) [13]. Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi. Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 o con drospirenone (DRSP) 24+4 [14], se controindicazioni a estrogeni.

LARCs: possibilità di usare LNG-IUS ad alto dosaggio (52 mg). Evitare IUD.

Dismenorrea:

SARCs: prediligere progestinici con alta affinità endometriale (DNG, NOMAc) che riducono di molto la quantità del ciclo o con lieve attività glucocorticoide [clormadinone acetato (CMA)] [15]. Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi.

Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 o con drospirenone (DRSP) 24+4, se controindicazioni a estrogeni.

LARCs: possibilità di usare tutte le LNG-IUS disponibili, in base anche alla pregressa parità. Evitare IUD. Si possono considerare gli impianti.

Adenomiosi:

SARCs: prediligere progestinici con alta affinità endometriale (DNG) che riducono la dismenorrea, l'ipermenorrea e la dispareunia dovuta a questa malattia. Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi.

Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 o con drospirenone (DRSP) 24+4, se controindicazioni a estrogeni.

LARCs: possibilità di usare LNG-IUS ad alto dosaggio (52 mg) [16]. Evitare IUD.

Fibromatosi:

SARCs: piena autonomia di scelta, i SARCs agiscono sull'endometrio, non sul fibroma [17]. Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi.

Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 o con drospirenone (DRSP) 24+4, se controindicazioni a estrogeni.

LARCs: possibilità di usare LNG-IUS ad alto dosaggio (52 mg) se la cavità non è troppo distorta dal fibroma. Evitare IUD [18].

Endometriosi ovarica:

SARCs: prediligere progestinici con effetti anti-infiammatori documentati (DNG) ed adeguato indice uterotropico. Non dati chiari su quanto dobbiamo tenere basso il dosaggio dell'estradiolo circolante (utilizzo di estrogeno naturale o EE 20-30 µg?) (19, 20). Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi: in generale la paziente meno sanguigna, meglio sta. In questa patologia è molto importante favorire la compliance della pazien-

te al trattamento medico scelto con tutto l'impegno possibile perché la terapia deve essere assolutamente a lungo termine e non ci possiamo permettere l'alto tasso di abbandono di cui abbiamo parlato sopra.

Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 [20], se controindicazioni a estrogeni.

LARCS: dubbi sull'utilizzo di LNG-IUS, soprattutto quelle a basso dosaggio perché non inibiscono l'ovulazione. Evitare IUD. Si possono considerare gli impianti.

Endometriosi profonda:

SARCS: prediligere progestinici con effetti anti-infiammatori documentati (DNG) ed adeguato indice uterotropico. Non dati chiari su quanto dobbiamo tenere basso il dosaggio dell'estradiole circolante (utilizzo di estrogeno naturale o EE 20-30 µg²). Considerare l'anello vaginale [21]. Se la paziente è d'accordo valutare la possibilità di evitare proprio il sanguinamento con regimi continuativi: in generale la paziente meno sanguigna, meglio sta. In questa patologia è molto importante favorire la compliance della paziente al trattamento medico scelto con tutto l'impegno possibile perché la terapia deve essere assolutamente a lungo termine e non ci possiamo permettere l'alto tasso di abbandono di cui abbiamo parlato sopra.

Possibile l'utilizzo di POP con desogestrel (DSG) 28 [20], se controindicazioni a estrogeni.

LARCS: possibilità di usare LNG-IUS ad alto dosaggio (52 mg), molto efficace sul dolore [22]. Si possono considerare gli impianti.

Iperandrogenismo/ovaio micropolicistico:

SARCS: prediligere progestinici con effetti anti-androgenici centrali [DNG, CPA, CMA, drospirenone (DRSP)] o periferici [norgestimato (NGM)] in associazione a medi dosaggi di EE (30-40 µg) (23,24). I regimi continuativi non fanno mestruare ma inibiscono meglio l'ovaio ed il clima metabolico.

LARCS: evitare tutte le LNG-IUS e IUD.

Sindrome premestruale/disturbo disforico premestruale

SARCS: prediligere progestinici con effetti dimostrati [NGM, DRSP, LNG] preferendo regimi estesi (24+4, 84+7) (24,25).

LARCS: evitare tutte le LNG-IUS e IUD.

Sulla base di questi dati, oltre al controllo delle nascite, è opportuno far capire alla paziente quali sono i benefici attesi dal contraccettivo ormonale per il suo problema clinico: riduzio-

ne/scomparsa del flusso, riduzione/scomparsa del dolore mestruale, prevenzione della progressione/recidiva di malattia (endometriosi), regolarizzazione del ciclo, miglioramento della pelle e scomparsa dei peli superflui ed anche il timing in cui aspettarsi questi benefici (p.e. dismenorrea: immediato, segni di iperandrogenismo: qualche mese).

CONCLUSIONI

Il problema del medico ginecologo di oggi è la scarsa disponibilità di tempo; tempo che dovrebbe essere prezioso per educare la paziente su cosa aspettarsi nei primi mesi di contraccettazione ormonale, come ad esempio il rischio del 30% di spotting, che è normale e non bisogna preoccuparsi, che bisogna aspettare la fine dei primi tre mesi di assunzione di SARC per incominciare a tirare le fila dei benefici e degli effetti collaterali e che sospendere prima non ha senso. Importantissimo parlare anche del tasso di amenorrea (la cosiddetta "mestruazione silenziosa") che con i nuovi contraccettivi con estrogeni naturali raggiunge anche il 20-30% dei casi [26] per ciclo atteso ed è un effetto a cui la paziente deve essere assolutamente preparata. Bisogna sempre pensare che quel ripetitivo counselling che si fa tante volte i pomeriggi in ambulatorio, per quella paziente specifica avviene per la prima volta e per lei rimarrà sempre un unicum; un momento che la influenzerà nelle sue scelte future. Per questo motivo gli spunti di riflessione devono essere portati alla paziente dal medico ginecologo per creare quell'alleanza terapeutica così importante in contraccettazione, così come in tutti i trattamenti farmacologici cronici.

È poi molto importante dare alla paziente una possibilità di un nuovo appuntamento dopo circa 3 mesi in caso di prescrizione di SARC, come stabiliscono le linee guida [27] per indagare l'aderenza terapeutica ed eventualmente migliorare insieme la personalizzazione.

Il tasso di utilizzo di contraccettivi ormonali in Italia (16.2%, dati ISTAT+IMF 2011) è molto più basso rispetto a similari paesi europei come Francia e Germania (circa 50%) e simile a paesi quali la Tunisia e l'Iraq, seppure con eccezioni regionali quali la Sardegna (30.3%): ciò dipende da numerosi fattori, la maggior parte dei quali culturali e religiosi. Migliorare la personalizzazione e l'informazione su questo tema è una delle grandi sfide della ginecologia moderna in quanto attraverso la parola e la condivisione delle scelte si favorisce la salute della donna, evitando gravidanze indesiderate e fornendo innumerevoli benefici extra-contraccettivi.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons Am J Obstet Gynecol 1998;179:577-582.
2. Trussell J, Leveque JA, Koenig JD, London R, Borden S, Henneberry J et al. The economic value of contraception: a comparison of 15 methods Am J Public Health 1995;85:494-503.
3. Potter L. Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method. In: Cramer J, Spilker B editors. Patient compliance in medical practice and clinical trials New York: Raven Press;1991:195-207.
4. Egarter C, Grimm C, Nouri K, Ahrendt HJ, Bitzer J, Cermak C. Contraceptive counselling and factors affecting women's contraceptive choices: results of the CHOICE study in Austria. Reprod Biomed Online. 2012 Jun;24(7):692-7.
5. Canto De Cetina TE, Canto P, Ordonez Luna M. Effect of counseling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. Contraception 2001;63:143-146.

6. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995;51: 283–288.
7. World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use -- 5th ed. 2015
8. London A, Jensen JT. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134:8–12.
9. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:245–246.
10. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89–96.
11. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011;26:2698–708.
12. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. 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.
13. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 1;2013(8):CD003989.
14. Del Savio MC, De Fata R, Facchinetti F, Grandi G. Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jul;13(7):685–694.
15. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010;81:185–96.
16. Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. *Contraception* 2012;86:458–63.
17. Marret H et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French Guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:156–164.
18. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112:126–130.
19. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res* 2016;65:183–92.
20. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Feb;24(1):61–70.
21. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:2150–61.
22. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505–8.
23. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Scolaro V, Cianci A, Petraglia F. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:276–80.
24. Grandi G, Del Savio MC, Facchinetti F. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Feb;14(2):211–224.
25. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006586.
26. 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 Nov;80(5):436–44
27. Royal College of Obstetricians & Gynecologist, First Prescription of Combined Oral Contraception, 2006.

Inositoli: è tempo di capire per sapere poi come fare

Alessandro D Genazzani

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

ABSTRACT

{ITA} La evoluzione della ricerca degli ultimi 15 anni ha assolutamente portato ad una migliore comprensione e gestione del complesso quadro della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). E' però necessario chiarire che le strategie da scegliere devono essere mirate a ridurre od eliminare i disturbi dismetabolici ed endocrini della PCOS. Molti fattori sono ereditari costituzionali, legati alla presenza di familiarità al diabete come all'essere nati SGA o IUGR. L'integrazione con inositoli oggi è molto prescritta, con assoluti vantaggi clinici, ma è importante chiarire come sceglierli per un migliore effetto terapeutico dato che la prima azione terapeutica è migliorare il metabolismo che in seconda battuta riasserterà anche le funzioni endocrine della riproduzione.

{ENG} During the last 15 years research permitted a better understanding of the physiopathology of polycystic ovary syndrome (PCOS). However, it is necessary to make clear that most of the treatments chosen have to eliminate the metabolic and endocrine impairments that PCOS has. Most of PCOS impairments are triggered by familiar predisposition to diabetes as well as by the fact of being born SGA or IUGR. Integrative use of inositols is very common, with absolute clinical advantages, however it is relevant to make clear how to choose the most appropriate to use so that to improve metabolic impairments and have a better reproductive function.

Non c'è niente di più complicato delle cose semplici. Di fatto le cose semplici sono chiare ma a quanto pare molta letteratura recente rende le cose più complicate e ancor più nebulose. Allora è il momento di spiegare e chiarire.

Per anni ho lavorato usando gli ipoglicemizzanti orali, la classica e ben famosa metformina, una grande molecola che si è dimostrata e tuttora si dimostra di grande utilità. Sapete bene come sia il vero trattamento in caso di diabete di tipo II e di come sia ormai riconosciuto come un potente farmaco induttore di un grande controllo dei fattori di crescita endogeni, come la IGF1 e la stessa insulina, coinvolti in modo diretto nella crescita tumorale. Vi ricordo infatti che già nell'editoriale n. 2/2011 di questo Bollettino avevo riportato l'estrema importanza del trattamento con metformina come riduttore del rischio oncologico. Ma oggi alcune cose sono cambiate per certi versi evolute, migliorate, per altri decisamente peggiorate. Il problema della nostra società, della società moderna, è di avere troppo di tutto. In primis il cibo, quello definito "comfort food", quello gratificante, ricco di carboidrati, di zuccheri, di glucosio. Si mangia sempre di più in fretta, male, e senza logica per la salute. In pratica si mangia senza sapere cosa c'è nel cibo che mangiamo e cosa questo cibo ci comporta per la salute.

La specie umana non è fatta per il comfort food, siamo evoluti mangiando proteina, qualche frutto, se la stagione li offriva, e praticamente poco altro.

Il mangiare male, con troppo cibo ricco di amidi e carboidrati o glucosio, ha favorito la progressiva ed esagerata deposizione

di grasso corporeo e quindi ha portato a sovrappeso e obesità sia nei maschi che nelle femmine della nostra specie. Da questo il danno biologico sia del rischio di diabete sia della ridotta capacità riproduttiva. E nel lungo termine anche un rischio oncologico.

Dobbiamo mangiare meglio, questo è il messaggio che ne traiamo da queste banali osservazioni. Ma in tutto questo, direte voi ma che c'entrano gli inositoli?

C'entrano, eccome se c'entrano.

In presenza di gravi quadri di sovrappeso o obesità è consuetudine dare la metformina come trattamento, ma più è l'eccesso di peso, più sono alte le dosi di metformina necessarie. E più le dosi superano i 1000 mg fino anche a 3000 mg, più sono frequenti i quadri di effetti collaterali gastro intestinali, come nausea, diarrea, fino alla steatorrea. E così spesso i pazienti sospendono il trattamento. Resta il fatto che la metformina è un trattamento utilissimo.

Proprio grazie alla evoluzione della medicina, negli ultimi 15 anni sono entrati nel nostro uso terapeutico gli inositoli che molto hanno permesso di superare il problema degli effetti collaterali della metformina, pur senza toglierle il suo indiscusso ruolo terapeutico ma a più basso dosaggio.

I due classici inositoli di uso terapeutico sono: Myo-inositolo (MYO) e d-Chiro-inositolo (DCI). Ambedue appartenenti alla medesima famiglia di 9 stereo-isomeri, si è dimostrato che solo loro due sono alla base di una serie di eventi biologici straordinari ed essenziali. Gli inositoli si introducono

col cibo, in parte con la carne, e molto con le verdure, ma in parte sono prodotti dai nostri tessuti per trasformazione del D-6-glucosio-fosfato in L-myo-inositolo-1-fosfato ad opera di una ciclasi, e poi questo è trasformato in myo-inositolo grazie ad una defosforilasi [1]. Ottenuto il MYO, questo può ulteriormente passare per azione di una epimerasi in DCI. È la contemporanea presenza di questi due isomeri che mantiene la buona gestione del metabolismo e delle funzioni endocrine del nostro organismo, compresa quella riproduttiva, nella donna ma anche nel maschio. Il punto nodale di questi inositoli è che hanno funzioni distinte ma integrate. Il MYO è integrato nella via del segnale post recettoriale di vari ormoni proteici tra cui l'insulina ma anche l'FSH (sulle cellule della granulosa) e del TSH. Buoni livelli di MYO permettono quindi di avere l'ottima segnalazione dell'azione insulinica per l'uptake cellulare del glucosio, ma anche dello stimolo dell'FSH sulle cellule della granulosa del follicolo ovarico come pure del TSH per ottimizzare le funzioni di sintesi e rilascio degli ormoni tiroidei. Il DCI ha azioni diverse invece. Prodotto dalla azione epimerasica sul MYO, il DCI modula specifiche azioni endocellulari che a livello mitocondriale permettono l'uso ossidativo del glucosio producendo energia e contemporaneamente induce l'accumulo endocellulare (nel fegato in special modo) del glucosio trasformandolo in glicogeno (1,2). Questo evento coadiuva l'azione del MYO che determina l'uptake del glucosio dall'ambiente extra cellulare in quanto eliminando il glucosio endocellulare per ossidazione o trasformazione in glicogeno crea un gradiente di concentrazione che permette un migliore uptake di glucosio.

Quindi è tutto chiaro. Il MYO modula il messaggio biologico dell'FSH, del TSH e induce l'uptake del glucosio. Il DCI induce azioni ossidative e di trasformazione del glucosio. L'azione combinata è quindi finalizzata ad un ottimale controllo del metabolismo e dei livelli di insulina, oltre che della riproduzione. Ma è chiave il controllo della insulina.

Ad ogni eccesso dei livelli di glucosio (se sale la glicemia) si attiva una immediata azione insulinica che deve ridurre la glicemia. Se questa azione o per esagerata/anomala azione alimentare e/o per difetto della capacità di eliminazione del glucosio non è in grado di ridurre i livelli di glucosio circolante si crea un vizio per cui la insulina tende a salire sempre più. Se l'organismo è divenuto sordo al segnale, l'insulina deve farsi sentire di più e quindi aumenta le sue concentrazioni.

Ma perché l'organismo diviene sordo alla insulina e quindi iperinsulinemico??? a chi succede? succede a chi è in sovrappeso, a chi è obeso ma ancor più se si è con familiarità diabetica, in specie di 1° o 2° grado, se si hanno cioè genitori e/o nonni diabetici, indipendentemente dal tipo di diabete I o II [2]. Guarda caso, la probabilità che questa familiarità sia presente nelle pazienti con PCOS è altissima, superiore al 60-65% (1,2) ma in modo assai minore si osserva anche in PCOS normopeso [3]. Ma a cosa è dovuto questo?

Già molti anni fa Larner (4, 5) aveva dimostrato che qualcosa non andava nel meccanismo di controllo degli inositoli in chi aveva familiarità al diabete, tanto che le quote urinarie di MYO escreto erano assai più alte e più basse quelle di DCI nelle pazienti con familiari diabetici rispetto a chi non ne aveva. Queste osservazioni sostenevamo l'ipotesi che la epimerasi non funzionasse o non fosse normalmente espressa/prodotta

in queste situazioni familiari, inducendo un meccanismo più lento e quindi inadeguato alla gestione insulinica della glicemia, portando poi alla iperinsulinemia compensatoria. Dati recenti, anche del nostro gruppo, hanno verificato e dimostrato che l'uso integrativo del DCI riduceva la iperinsulinemia compensatoria nelle PCOS con familiarità diabetica ma anche a chi non aveva tale familiarità [6]. In aggiunta studi successivi hanno dimostrato che in chi ha la familiarità al diabete ed ha sovrappeso/obesità, il controllo della sensibilità insulinica (che è l'opposto della resistenza insulinica) non è ripristinato dall'uso del solo MYO [7] e che solo l'abbinamento del MYO con l'acido lipoico (ALA) supera questo problema (7, 8).

È essenziale ricordare che la predisposizione familiare al diabete riduce non solo la funzione/espressione della epimerasi ma anche quella dell'LIAS (Lipoic Acid Synthase), l'enzima mitocondriale che fa sintetizzare l'acido lipoico che è induttore assoluto del solo fenomeno dell'uptake del glucosio. Sapere questo ultimo dettaglio è quindi assai rilevante. Avere la predisposizione al diabete comporta quindi non solo un difetto dell'equilibrio MYO-DCI ma anche una ridotta quantità di ALA. Questo ALA, badate bene, non è un dettaglio minimo, anzi.

L'ALA è in grado di gestire la sensibilità insulinica e la insulin resistenza in modo egregio proprio il nostro gruppo ha dimostrato che le pazienti PCOS con familiarità al diabete hanno un assoluto guadagno di funzione biologica e di ripristino della normale insulinica sensibilità quando trattate con ALA [9] con un dettaglio: il trattamento con solo ALA non induce cambiamenti sul versante ormonale riproduttivo ma solo metabolico. È questo un dato importante. Significa che ALA agisce solo sul metabolismo, mentre gli inositoli giocano in modo determinante la partita sia sul metabolismo che sul controllo riproduttivo.

Badate bene che non è facile districarsi tra tanti dati scientifici e tanti pareri sulla questione degli inositoli, ma il dato principe è che se non si controlla l'azione della insulina sui meccanismi non solo del controllo glicemico ma anche ormonale, non si risolve il problema dell'iperandrogenismo e dell'anovulazione nelle PCOS (Fig. 1). Da quanto detto fino ad adesso è ben chiaro il messaggio che se il metabolismo ed il mondo ormonale che lo regola sono disastriati, e se non c'è un ottimale

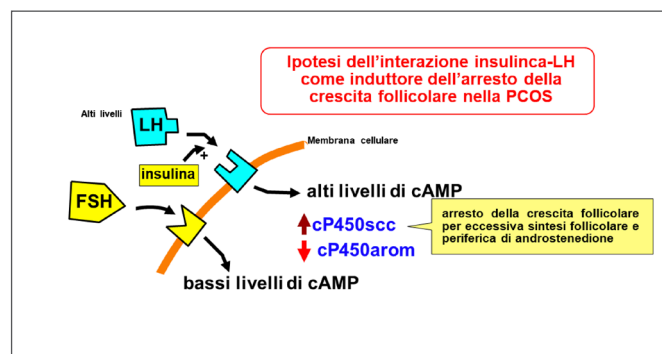


Fig. 1 - Gli alti livelli di LH, la cui azione biologica è amplificata dalla iperinsulinemia, assieme all'ambiente iperandrogenico tipico della PCOS contribuiscono ad aumentare i livelli di cAMP all'interno delle cellule della granulosa aumentando l'attività del citocromo cP450scc che è alla base della sintesi di androstenedione e quindi del tono androgenico

controllo e ripristino della sensibilità insulinica abbattendo la insulino resistenza, la riproduzione è certamente mal gestita e disfunzionante.

Ma ci sono ulteriori dettagli da chiarire. Recentemente molti sostengono che sia primario il ruolo degli inositoli, in specie del MYO sulla funzione riproduttiva [10]. È certamente vero, ma ciò che questi pareri dimenticano è che la riproduzione è fattore biologico secondario dopo il metabolismo. La evidenza di questo è nel fatto che lo stress da troppa magrezza, ristrettezza alimentare, sport o obesità severa comportano in percentuali altissime fino a oltre il 85% dei casi amenorrea o oligomenorrea con il classico quadro di anovulazione.

Già da queste pagine del Bollettino abbiamo più volte discusso di come la riproduzione si fondi su un metabolismo ottimale per realizzarsi.

Il metabolismo è quindi prioritario, è quindi necessario un buon controllo metabolico ed insulinemico per avere una buona normale funzione ormonale ai fini riproduttivi. Vi faccio un esempio: la paziente con amenorrea da stress sportivo ha LH sotto 3 mIU/ml o più basso con insulina spesso < 3 uU/ml mentre la signora PCOS sovrappeso/obesa ha LH 10-12 mU/ml e insulina > 12 uU/ml.

Va per altro chiarito un aspetto che viene citato in modo fuorviante. Se è vero che il MYO ha effetto utile per l'azione dell'FSH sulle cellule della granulosa, non è per niente vero che il DCI è causa di azione iperandrogenica inducendo un effetto di ridotta espressione/attività della aromatasi.

Questa asserzione si basa su una mal interpretazione di uno studio molto intelligente condotto dal gruppo di Prof. La Marca che ha dimostrato il ruolo di modulazione esercitato dal DCI sulle funzioni delle cellule della granulosa di pazienti sane e non PCOS che si sottoponevano a cicli FIVET [11]. Lo studio documentava come l'aggiunta dell'insulina al terreno di cultura delle cellule della granulosa aumentasse in modo notevole sia lo stimolo funzionale sulle funzione aromatasica sia su quella iperandrogenica, rappresentata dal cyt P450. L'aggiunta di DCI nel terreno di cultura determinava un contenimento di questi effetti. Per altro l'azione del solo DCI su queste cellule in vitro determinava una consistente riduzione dell'espressione dei recettori per le IGF1 (IGF-1R). Vi ricordo che la IGF assieme alla insulina sono i più potenti fattori di crescita e di stimolo metabolico glicemico nel nostro organismo. Il lavoro concludeva infatti in modo ineccepibile che il DCI conteneva gli effetti indotti da troppa insulina sulle cellule della granulosa modulandone anche i recettori per la IGF-1 e prospettava che proprio il DCI fosse l'elemento chiave ed il link tra controllo metabolico e riproduzione e che fosse l'elemento integrativo più utile in caso di PCOS [11].

Quanto sperimentalmente predetto dal gruppo di La Marca è stato puntualmente dimostrato negli studi successivi dove l'integrazione con DCI e ALA determinava un considerevole miglioramento clinico metabolico e riproduttivo in termini di parametri ormonali. Infatti se da un lato ALA migliorava l'aspetto metabolico, dall'altro il DCI rinforzava tale effetto, riducendo l'iperinsulinemia di base e sotto carico orale di glucosio [12]. Questo studio mette anche in chiara evidenza come la integrazione con DCI riduca i livelli di androstenedione in modo significativo non solo nelle pazienti PCOS con familiarità diabetica ma anche in quelle che non ce l'hanno [12].

Inoltre i livelli di estradiolo, dosato in fase follicolare precoce, non sono modificati. Questi due eventi sono chiari indicatori di una ottimale azione del DCI sia sulla attività del cytP450 (parzialmente inibito) e di un "non effetto" negativo sulla attività aromatisica, dato che i livelli di estradiolo sono rimasti invariati in tutte le pazienti [12]. Che questi siano stati effetti dovuti al DCI è certo dato che l'azione di ALA è, come da studi precedenti [9], soltanto efficace sul controllo del metabolismo e della insulinemia.

In aggiunta, uno studio assai recente di Montt-Guevara et al [13] ha dimostrato che l'effetto di DCI nelle cellule adipose modula, in presenza di estradiolo ed insulina, specifiche attività metaboliche influenzando sui meccanismi di stoccaggio del glucosio e dei lipidi nelle cellule di tessuto adiposo. Se questi eventi sono in modo così evidente modulati dal DCI in cellule normali, certamente nella PCOS, e ancor più in quella con familiarità al diabete, la ridotta sintesi di DCI renderà il tessuto adiposo meno abile di una sua buona funzione, giustificando il progredire della insulino resistenza.

Siamo quasi in fondo a questo viaggio tra gli inositoli. Mancano le considerazioni finali: che inositolo dare quindi e a chi darlo?

Certamente gli inositoli sono elementi chiave del metabolismo e della riproduzione. Se il metabolismo non è ottimale, non lo è neanche la riproduzione. È quindi chiave ripristinare il giusto metabolismo con la corretta integrazione di inositoli che nelle PCOS senza diabete familiare potrà essere certamente il MYO, meglio in abbinamento con ALA (8, 9) per dare un rinforzo all'azione metabolica e riproduttiva del MYO. Al contrario, se col quadro di PCOS sussiste anche la presenza di diabete familiare, è certamente deficitaria la adeguata conversione MYO-DCI e di sintesi di ALA. È ben chiaro che l'abbinamento DCI con ALA è certamente più adatto per ripristinare il più adeguato ripristino metabolico [12]. Devo per altro far notare che in questo caso non è certo da ignorare la possibilità di usare la combinazione MYO con ALA dato che il MYO certamente potrà lavorare comunque sul versante riproduttivo/ormonale mentre ALA rinforzerà esclusivamente il versante metabolico della deficitaria insulino sensibilità [8].

Last but not least. Quando fare assumere gli inositoli e quanto? una bella domanda ma vi invito ad una riflessione. Se la paziente PCOS è una "classica PCOS", sarà a dir poco sovrappeso, forse anche obesa. Dovrà stare quindi attenta alla alimentazione che deve certamente essere con un apporto ridotto di carboidrati, in specie al pasto serale, quando, a mio parere, non ne dovrebbero essere assunti. Vanno evitate, a cena, le famose "P" pane, pasta, pizza, patate, pomodori, pandoro, panettone, paciughi e porcherie consentitemi questo toscanismo. L'assunzione degli inositoli, con ALA o meno, deve essere a metà mattina, lontano da colazione e da pranzo, diciamo tra le 10 e le 11, in modo che non ci siano competizioni di assorbimento intestinale degli inositoli con qualsivoglia cosa mangiata a colazione che, una volta digerita, liberi glucosio. Eh sì, a questo si deve stare attenti: gli inositoli hanno la medesima struttura chimica del glucosio e a livello degli enterociti sono assorbiti dai medesimi canali. Ma c'è di più.

Come recentemente dimostrato (14-16) anche la combinazione del MYO col DCI crea a livello intestinale una specifica competizione di assorbimento proprio per la loro similitudi-

ne col glucosio. Questo farà sì che se al MYO sono abbinate dosi basse di DCI, queste saranno meno assimilate rispetto al MYO. Quindi, se la paziente è una PCOS con diabete familiare, pur avendo un beneficio dalla quota di MYO assunta ne avrà ben poco dalla bassa dose di DCI assorbita a livello intestinale. Ci vogliono livelli più alti di DCI in combinazione col MYO, oppure semplicemente avendo il MYO combinato con ALA, evitando così ogni competizione tra gli inositoli.

L'obiettivo quindi è la buona salute, e se c'è la buona salute c'è anche la salute riproduttiva. Lo abbiamo già detto, gli estre-

mismi nel peso, eccessi di magrezza o di obesità portano alla anovulazione e all'arresto funzionale dell'asse riproduttivo.

I medici della donna siamo noi ginecologi, siamo noi che dobbiamo curare la salute delle donne suggerendo le strategie migliori per superare gli ostacoli ed i disturbi, dando corrette indicazioni alimentari per le PCOS sia in termini nutrizionali (la regola delle P) sia in termini di integrazione, se l'inositolo è una nostra proposta, scegliamo il migliore per il tipo di PCOS che abbiamo seduta davanti a noi, nel nostro ambulatorio come nel nostro studio.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Genazzani AD. 2020. Expert's opinion: integrative treatment with inositols and lipoic acid for insulin resistance of PCOS. *Gynecol Reprod Endocrinol Metab* 1: 146-157
2. Genazzani AD. 2016. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reproductive BioMedicine Online*, 33:770-780 doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
3. Unfer, V., Proietti, S., Gullo, G., Porcare, G., Carlomagno, G., Bizzarri, M., 2014. Polycystic ovary syndrome: features, diagnostic criteria and treatments. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 3, 2.
4. Larner, J., Craig, J., 1996. Urinary myo-inositol-tochiro-inositol ratios and insulin resistance. *Diabetes Care* 19, 76-78.
5. Larner, J., Brautigan, D.L., Thorner, M.O., 2010. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol. Med.* 16, 543-552.
6. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, Prati A, Simoncini T. 2014. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 30(6): 438-443
7. Genazzani AD, Prati A, Marchini F, Petrillo T, Napolitano A, Simoncini T. 2019. Differential insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients undergoing to myo-inositol (MYO), alpha lipoic acid (ALA), or combination of both. *Gynecol Endocrinol* 35: 1088-1093
8. Alessandro D Genazzani, Giulia Despini, Susanna Santagni, Alessia Prati, Erica Rattighieri, Elisa Chierchia, Tommaso Simoncini. Effects of a Combination of Alpha Lipoic Acid and Myo-Inositol on Insulin Dynamics in Overweight/Obese Patients with PCOS. *Endocrinol Metab Syndr* 2014, 3:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000140>
9. Genazzani AD, K. Shefer, D. Della Casa, A. Prati, A. Napolitano, A. Manzo, G. Despini, T. Simoncini. 2018. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:583-590
10. Monasta G, Vucenik I, Harrath AH, Alwasel SH, Kamenov ZA, Laganà AS, Monti N, Fedeli V and Bizzarri M (2021) PCOS and Inositols: Controversial Results and Necessary clarifications. Basic Differences Between D-Chiro and Myo-Inositol. *Front. Endocrinol.* 12:660381. doi: 10.3389/fendo.2021.660381
11. Sandro Sacchi, Federica Marinaro, Debora Tondelli, Jessica Lui, Susanna Xella, Tiziana Marsella, Daniela Tagliasacchi, Cindy Argento, Alessandra Tirelli, Simone Giulini, Antonio La Marca. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2016) 14:52 DOI 10.1186/s12958-016-0189-2
12. Genazzani AD, Prati A, Simoncini T, Napolitano A. Modulatory role of D-chiro-inositol and alpha lipoic acid combination on hormonal and metabolic parameters of overweight/obese PCOS patients. *European Gynecology and Obstetrics.* 2019; 1(1):29-33
13. Montt-Guevara MM, Finiguerra M, Marzi I, Fidecicchi T, Ferrari A, Genazzani AD, Simoncini T (2021) D-Chiro-Inositol Regulates Insulin Signaling in Human Adipocytes. *Front. Endocrinol.* 12:660815. doi: 10.3389/fendo.2021.660815
14. Roseff S, Montenegro M. Inositol treatment for PCOS should be science-based and not arbitrary. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6461254.eCollection 2020.
15. Garzon S, Laganà AS, Monasta G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(9): 697-703.
16. Genazzani AD. 2020. Editorial: Inositols: reflections on how to choose the appropriate one for PCOS. *Gynecol Endocrinol* 36: 1045-1046

Le terapie mediche per l'obesità: le possibili scelte oltre alla dieta

Paola Fierabracci, Alessio Basolo

CENTRO OBESITÀ E LIPODISTROFIE, UNITÀ OPERATIVA DI ENDOCRINOLOGIA 1, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, AZIENDA UNIVERSITARIO-OSPEDALIERA, PISA

ABSTRACT

{ITA} L'obesità in quanto malattia cronica e recidivante si associa a numerose complicanze e ad un elevato rischio cardiometabolico. Sebbene le modificazioni dello stile di vita siano alla base del trattamento, risulta difficile ottenere un calo di peso consistente e duraturo nel tempo. Le linee guida per la terapia dell'obesità raccomandano l'utilizzo dei farmaci antiobesità in aggiunta all'intervento sullo stile di vita al fine di ottenere un significativo calo ponderale associato al miglioramento del profilo cardiometabolico. I farmaci approvati in Italia per la terapia dell'obesità sono: Orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropione. La terapia farmacologica deve essere personalizzata e adattata alle caratteristiche cliniche del paziente, deve tener conto dei costi degli effetti collaterali e delle controindicazioni al fine di risultare efficace e sicura.

{ENG} Obesity as a chronic and relapsing disease is associated with numerous comorbidities and a high cardiometabolic risk. Although lifestyle changes are the basis of treatment, it is difficult to achieve consistent and lasting weight loss over time. The guidelines for obesity therapy recommend the use of anti-obesity drugs in addition to lifestyle intervention in order to achieve a significant weight loss associated with improvement of the cardiometabolic profile. The drugs approved in Italy for the treatment of obesity are: Orlistat, liraglutide, naltrexone / bupropion. Pharmacological therapy must be personalized and adapted to the clinical characteristics of the patient, it must take into account the costs of side effects and contraindications in order to be effective and safe.

INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica sistemica a diffusione mondiale e in continua espansione, che determina gravi effetti sullo stato di salute dell'individuo, sulla qualità e durata della vita nonché sui costi della salute pubblica. Si calcola che, entro il 2025, la prevalenza mondiale dell'obesità raggiungerà il 18% nella popolazione maschile e il 21% nella popolazione femminile e che ben il 6% degli uomini e il 9% delle donne avranno un Indice di massa corporea (IMC) superiore a 40 Kg/m². Negli ultimi anni, la cardiopatia ischemica, l'ictus, alcuni tipi di neoplasie e il diabete sono risultate le principali cause di morte nella popolazione mondiale e sono spesso riconducibili all'obesità (1). Recentemente, a seguito della pandemia da Sars-cov19 è stato osservato come l'obesità di per sé sia una fattore di rischio di mortalità per infezioni da CoVID -19 (2). L'obesità è certamente una malattia cronica complessa ad eziologia multifattoriale risultante dall'interazione tra fattori genetici, epigenetici e ambientali. I fattori ambientali includono abitudini alimentari disfunzionali che comportano una alimentazione ad alto contenuto calorico, la sedentarietà, le alterazioni del sonno, alcuni farmaci, alcune alterazioni endocrine. L'esperienza derivante dalle recenti misure di lockdown, adottate per limitare la trasmissione del contagio da coronavirus, ha limitato pesantemente l'attività fisica e ha prodotto un deterioramento

della qualità dell'alimentazione favorendo l'ulteriore incremento della prevalenza dell'obesità (3). L'approccio fondamentale per ottenere un calo ponderale consiste nell'indurre un bilancio energetico cronicamente negativo fino al raggiungimento dell'obiettivo ponderale, con successivo mantenimento dell'equilibrio energetico. Le linee guida sulla terapia dell'obesità stabiliscono che una riduzione di almeno il 5% del peso iniziale è clinicamente significativa perché migliora il rischio cardiometabolico (Standard Italiani per la Cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017, <https://www.obesita.org/linee-guida/>). L'intervento che si basa esclusivamente sulle modificazioni dello stile di vita, seppur teoricamente semplice, nella pratica presenta dei limiti evidenti, in quanto con il tempo viene meno l'adesione alle restrizioni alimentari con conseguente recupero del peso perso. Per queste ragioni le linee guida raccomandano il trattamento farmacologico quando la correzione dello stile di vita non consenta un adeguato calo ponderale (Standard Italiani per la Cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017, <https://www.obesita.org/linee-guida/>). Idealmente un farmaco antiobesità dovrebbe agire secondo 3 meccanismi: 1) ridurre l'appetito e quindi l'introito calorico, 2) incrementare il dispendio energetico 3) ridurre l'assorbimento dei nutrienti. In effetti la terapia farmacologica dell'obesità negli anni si è sviluppata in tal senso producendo molecole che avessero questi meccani-

farmaco	Studi (durata >1 anno)	Intervento sullo stile di vita	% di calo ponderale/placebo	%di pazienti con calo ponderale >5%/placebo	%di pazienti con calo ponderale >10%/placebo
Orlistat	17 trials	si	4,6/1,7	48,8/22,6	17,9/8,8
Liraglutide	4 trials	si	7,1/1,7	60,3/24,6	30,4/8,4
Naltrexone/bupropione	5 trials	si	6,1/2,1	52,4/28,3	28,3/9,7

Tabella 1. Calo ponderale medio ottenuto con l'uso dei farmaci antiobesità disponibili in Italia: dati della sperimentazione. (modificato da (4)).

smi di azione; tuttavia molti farmaci sono stati abbandonati per la comparsa di effetti collaterali importanti per lo più cardiovascolari. La terapia farmacologica, in associazione ad un intervento sulla correzione dello stile di vita, è indicata come seconda linea di intervento quando la correzione dello stile di vita non sia risultata sufficiente, in soggetti con Indice di massa corporea (IMC) > 27 in presenza di comorbidità o in soggetti con IMC >30 (obesità di classe I).

I farmaci approvati in Italia dall'AIFA per la terapia farmacologica dell'obesità sono: Orlistat, Liraglutide e naltrexone/bupropione. In questa rassegna vengono illustrati i meccanismi d'azione, la posologia e gli effetti terapeutici. Verrà anche accennato ai farmaci in fase di studio e di approvazione.

FARMACI ANTIOBESITÀ APPROVATI IN ITALIA

Le tabelle 1) e 2) sintetizzano i farmaci approvati in Italia per il trattamento dell'Obesità, il loro meccanismo d'azione, la posologia e l'efficacia.

Orlistat

Orlistat alla dose di 120 mg è stato approvato dall'AIFA nel 1999 come farmaco anti-obesità con il nome commerciale di Xenical, e successivamente approvato anche alla dose di 60 mg con il nome di Alli. È prescrivibile in individui con età superiore a 12 anni.

Meccanismo di azione

L'Orlistat ha un'azione periferica, inibisce infatti l'azione delle lipasi gastrointestinale e pancreatica e quindi l'idrolisi dei trigliceridi bloccando l'assorbimento a livello intestinale di circa 30% degli acidi grassi provenienti dall'alimentazione. Ne consegue una riduzione dell'assorbimento dei nutrienti senza alterare l'appetito.

Indicazioni, efficacia ed effetti collaterali.

Orlistat è indicato per quei soggetti che tendono ad un'alimentazione costituita in maggioranza da grassi. In termini di calo ponderale gli studi effettuati riportano un calo ponderale medio di 2.4% dopo 4 anni, una riduzione della pressione arteriosa, un miglioramento della sensibilità insulinica e della dislipidemia.

La flatulenza, la steatorrea, l'incontinenza fecale sono gli effetti collaterali più comuni che limitano l'impiego del farmaco e ne determinano l'interruzione precoce.

Liraglutide

Liraglutide (Saxenda) è un derivato iniettabile del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) umano, un'incetina è secreta a livello intestinale e cerebrale in risposta all'assunzione del cibo. E' sta-

to approvato come farmaco antiobesità nel 2014 dalla FDA nel 2015 dall'EMA e dall'AIFA, alla dose di 3.0 mg al giorno sottocute. Precedentemente il farmaco alla dose di 1.8 mg (Victoza) era stato approvato per la terapia del diabete tipo II.

Meccanismo di azione

La liraglutide, una volta legato al recettore del GLP-1, incrementa la secrezione insulinica a livello del pancreas, rallenta lo svuotamento gastrico e, a livello centrale, induce segnali di sazietà e di riduzione dell'appetito. L'effetto finale è pertanto la riduzione dell'assunzione di cibo.

Posologia efficacia ed effetti collaterali

Per prevenire gli effetti collaterali più comuni come la nausea e il vomito ma anche la diarrea o la stipsi meno frequenti, il trattamento con liraglutide deve essere iniziato alla dose di 0,6 mg al giorno, incrementando gradualmente di 0,6 mg ogni settimana fino alla dose di 3 mg (5). I risultati sull'efficacia della Liraglutide come farmaco anti-obesità sono riportati in 3 studi randomizzati (6-8). Dagli studi effettuati risulta una percentuale di calo ponderale intorno al 7% per un periodo superiore ad un anno, con un miglioramento della pressione arteriosa, del profilo lipidico, dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno.

Gli effetti collaterali più comuni quali la nausea, il vomito, la stipsi o la diarrea sono risultati ben tollerati. Per quanto riguarda il rischio di pancreatite acuta, gli studi a lungo termine non hanno confermato le osservazioni iniziali. Liraglutide è controindicato nei soggetti affetti o con storia familiare di carcinoma midollare o con neoplasie endocrine multiple di tipo 2; sebbene vi siano dati sperimentali nei roditori che il farmaco induca una proliferazione delle cellule C della tiroide, negli studi di fase 3 (RCTS) non è riportata una maggiore incidenza di carcinoma midollare o un incremento delle concentrazioni sieriche di calcitonina rispetto al placebo.

Naltrexone/ Bupropione

Naltrexone / bupropione (Mysimba) è una combinazione di due farmaci con meccanismi di azione diverse; ciascuno dei due componenti è stato utilizzato per il trattamento di altre condizioni morbose fin dagli anni 80, ma recentemente la FDA nel 2014 e l'EMA e l'AIFA nel 2015 ne hanno approvato l'impiego nel trattamento dell'obesità.

Meccanismo d'azione

Le due componenti del farmaco agiscono a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo e del sistema di gratificazione dopami-

Farmaco	Nome commerciale	Posologia	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali	controindicazioni
Orlistat	Xenical	60 o 120 mg TID durante il pasto ricco di grassi o entro 1 ora	Riduce l'assorbimento degli ac grassi tramite l'inibizione delle lipasi pancreatiche e intestinale	Steatorrea, incontinenza fecale, diarrea, deficit di vitamine A,D,E,K	Gravidanza, colestasi, malassorbimento
Liraglutide	Saxenda	0,6 mg sottocute OD, incrementando di 0,6 ogni settimana fino alla dose massima di 3,0	Agonista del GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta la sazietà, riduce la ricerca del cibo	nausea, diarrea, stipsi, vomito, dispepsia	Gravidanza, storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o MEN 2
Naltrexone/bupropione	Mysimba	8/90 mg per 7 gg, BID for 7 gg, 2cp al mattino e 1 alla sera per 7 gg, infine 2c BID	Antagonista del recettore per gli oppioidi/agonista della dopamina e inibitore della ricaptazione della NA, aumenta la sazietà sopprime l'appetito	Nausea, cefalea, vertigini, stipsi, vomito, bocca secca	Gravidanza, ipertensione non controllata, epilessia, anoressia o bulimia, sospensione acuta di alcool, benzodiazepine, barbiturici o farmaci antiepilettici o farmaci contenenti bupropione oppioidi o agonisti degli oppioidi, Inibitori MAO.

Tabella 2: Farmaci anti-obesità. Posologia, meccanismo d'azione effetti collaterali e controindicazioni.

Abbreviazioni: OD: una volta al giorno, BID: 2 volte al giorno, TID: tre volte al giorno, NA noradrenalina, MEN neoplasie endocrine multiple, IMAO: inibitori MAO (modificata da (4)).

nergico mesolimbico. In particolare, il bupropione è un debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della noradrenalina. Stimola i neuroni ipotalamici produttori di pro-opiomelanocortina (POMC) a rilasciare il neuromediatore melanocito-stimolante (α -MSH); l' α -MSH a sua volta si lega ai recettori 4 della melanocortina (MC4-R) inducendo a cascata una riduzione dell'introduzione di cibo. I neuroni POMC, simultaneamente al rilascio di α -MSH, rilasciano anche β -endorfina che esercita un'azione di feed-back negativo sugli stessi neuroni POMC, determinando una diminuzione del rilascio di α -MSH. Il Naltrexone è un'antagonista dei recettori μ -oppiacei e agisce bloccando il feed-back negativo instaurato dalla β -endorfina, determinando pertanto una più protratta stimolazione dei neuroni POMC. Attraverso l'azione anti-dopaminergica del bupropione si ottiene un'azione anoressizzante anche verso quei cibi particolarmente palatabili e gratificanti.

I due principi attivi sono già presenti in commercio singolarmente: il bupropione per il trattamento della depressione e come supporto nella disassuefazione dal fumo, il naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcool e oppiacei (9).

Posologia efficacia ed effetti collaterali

Per ridurre gli effetti collaterali del farmaco, come la nausea, la posologia di naltrexone/bupropione deve essere progressivamente aumentata a partire dalla dose di 1 c al mattino con incrementi settimanali fino alla dose terapeutica di 2 c al mattino e 2 c alla sera. Gli effetti collaterali più comuni sono una nausea moderata, la stipsi e il vomito, meno frequentemente le vertigini, la secchezza delle fauci e la cefalea in un percentuale compresa tra il 5 e il 7% (10). Il farmaco è controindicato nel caso di ipertensione arteriosa non controllata, epilessia, drastica sospensione di alcool, anoressia e bulimia nervosa, uso di benzodiazepine, barbiturici, farmaci antiepilettici, e inibitori delle monoamine ossidasi.

I trial condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza del nal-

trexone/bupropione sono 4 (11-13) e riportano una percentuale media di calo ponderale intorno al 6,1%.

Prospettive future.

Di fronte ad una malattia così complessa come l'obesità i farmaci disponibili ad oggi per il trattamento sono pochi, tuttavia numerose molecole sono attualmente in fase di studio e alcune sono prossime alla commercializzazione (4). Di seguito ne sono riportate alcune.

Semaglutide

Prossima all'approvazione è la Semaglutide un analogo long acting del GLP-1 che può essere somministrato una volta alla settimana. La molecola è già utilizzata nel Diabete mellito tipo II, ma si è dimostrata efficace nei trials disponibili anche nei soggetti non diabetici come trattamento dell'obesità.

Inibitori del SGLT-2

Gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT-2), dapagliflozin, empagliflozin e canagliflozin sono molecole che bloccano il riassorbimento tubulare del glucosio, inducono glicosuria e quindi un deficit energetico: sono farmaci attualmente utilizzati nel diabete ma determinano anche un calo ponderale modesto e quindi si profilano come farmaci utilizzabili anche nel trattamento dell'obesità

Amilina

L'amilina è un ormone secreto dalle cellule beta del pancreas che agisce riducendo la secrezione di glucagone post prandiale, rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta a livello centrale il senso di sazietà; l'analogo Pramlintide è stato approvato nel 2005 dalla FDA per i pazienti diabetici si è dimostrato efficace nel ridurre il peso corporeo riducendo l'introito calorico. Un analogo dell'amilina di II generazione, il Davalintide è in fase II di sperimentazione.

Setmelanotide.

Setmelanotide (anche conosciuto come RM-493) è un potente agonista selettivo dell'MC4R espresso a livello ipotalamico la cui attivazione determina inibizione dell'introito calorico e la stimolazione della spesa energetica con conseguenze bilancio energetico negativo e calo ponderale; il farmaco è in fase II di sperimentazione.

Altre molecole.

Numerose altre molecole sono in fase di studio e hanno un meccanismo d'azione prevalentemente centrale inducendo senso di sazietà. Il panorama dei potenziali farmaci si estende anche alle possibili associazione che agirebbero con azione sinergica come ad esempio gli analoghi del GLP-1 e il polipeptide GIP, altro ormone incretinico, o la Tesonfensina, molecola singola ma è un triplice inibitore della ricaptazione delle monoamine con un'attività intrinseca sulla noradrenalina, la serotonina e la dopamina ed ha un'azione anoressizzante e aumenta il consumo energetico.

CONCLUSIONI

Come per altre malattie croniche come l'ipertensione, il diabete o le dislipidemie anche l'obesità richiede una terapia farmacologica a lungo termine allo scopo di ottenere un calo consistente e mantenerlo nel lungo termine. La terapia farmacologica dell'obesità deve essere pertanto concepita come cronica, ma a differenza di altre patologie presenta dei limiti. Quali i costi non indifferenti o gli effetti collaterali a volte mal tollerati o la riluttanza da parte dei pazienti nel dover ricorrere ad una terapia medica aggiuntiva alla modificazione dello stile di vita. L'interruzione o la sospensione graduale comporta inevitabilmente il recupero del calo ponderale evento che rende il paziente scettico e poco propenso ad attenersi alle indicazioni fornite. È per questo aspetto che la terapia deve essere personalizzata e deve tener conto delle caratteristiche alimentari del soggetto, delle patologie associate e del livello di consapevolezza della sua malattia.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
2. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-5.
3. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, Mead BR, Noonan R, Hardman CA. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2021;156:104853.
4. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14-30.
5. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):106-19.
6. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krenmpf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
7. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(7):687-99.
8. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.
9. Bhat SP, Sharma A. Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy - A Review. *Curr Drug Targets*. 2017;18(8):983-93.
10. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019;92:170-92.
11. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-43.
12. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
13. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.