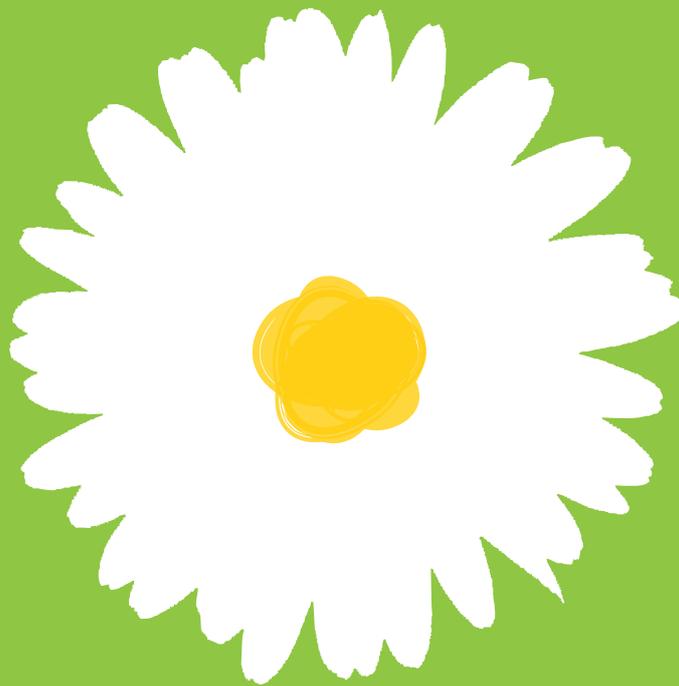




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2024

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. LeIl

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 2024 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della AIGE, diffuso gratuitamente tramite newsletter.

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

Quali sono le diete efficaci per la paziente con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sovrappeso/obesa?

Paolo Favretto, Martina Gobbo

6

Trattamento non ormonale dei sintomi vasomotori in menopausa:
gli antagonisti del recettore delle neurochinine

Christian Battipaglia, Claudia Aio, Elisa Semprini, Alessandra Sponzilli, Eleonora Spelta,
Marcello Mantovani, Emma Fusilli, Alessandro D. Genazzani

15

La terapia ormonale sostitutiva (TOS): i vantaggi dell'utilizzo dell'estradiolo e del
progesterone bioidentico

Martina Foschi, Giulia Groccia, Maria Laura Rusce, Valeria Vescovi, Benedetta Righi, Claudia
Aio, Alessandra Sponzilli,
Veronica Setti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani

Quali sono le diete efficaci per la paziente con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sovrappeso/obesa?

Paolo Favretto, Martina Gobbo

AMBULATORIO DI DIETOLOGIA CLINICA
CENTRO DI MEDICINA DI CONEGLIANO, TREVISO

ABSTRACT

{ITA} Una dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) è caratterizzata da un basso apporto calorico giornaliero (meno di 800 kcal/giorno), un basso apporto di carboidrati (<50 g/giorno) e un apporto normoproteico (1–1,5 g di proteine/kg di peso corporeo ideale). Induce una significativa perdita di peso e un miglioramento dei parametri lipidici, della pressione sanguigna, degli indici glicemici e della sensibilità all'insulina nei pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2.

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una disfunzione endocrina associata a una miriade di disturbi metabolici e ad un alto tasso di infertilità. Per facilitare la sua gestione, sono stati valutati diversi interventi sullo stile di vita/dieta. La dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) sta rapidamente mostrando benefici promettenti non solo nell'obesità, ma anche nel trattamento di altre malattie metaboliche.

{ENG} A very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) is characterized by low daily caloric intake (less than 800 kcal/day), low carbohydrate intake (<50 g/day) and normoproteic (1–1.5 g of protein/kg of ideal body weight) contents. It induces a significant weight loss and an improvement in lipid parameters, blood pressure, glycaemic indices and insulin sensitivity in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus.

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine dysfunction associated with a myriad of metabolic disorders and high rate of infertility. In order to aid its management, several lifestyle/dietary interventions have been evaluated. Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) is rapidly showing promising benefits not only in obesity but also in the treatment of other metabolic diseases.

COS'È LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO?

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine endocrino-metabolico a eziologia sconosciuta che colpisce, secondo l'utilizzo dei diversi criteri diagnostici, il 10–15% circa delle donne in età riproduttiva nel mondo. Causata da un'alterazione ormonale che colpisce le ovaie, la malattia si presenta con sintomi quali: mestruazioni irregolari o amenorrea, irsutismo, pelle scura e ispessita, difficoltà a perdere peso e difficoltà al concepimento. Nel 50% dei casi circa è presente obesità a distribuzione centrale.

La PCOS è quindi caratterizzata da uno spettro di fenotipi diversi e viene diagnosticata quando sono presenti almeno due dei tre criteri di Rotterdam: 1) iperandrogenismo clinico (con irsutismo, acne, seborrea e alopecia) e/o con alti livelli di androgeni circolanti; 2) presenza di cisti ovariche valutate mediante esame ecografico; 3) oligo-amenorrea con oligo-anovulazione

CAUSE DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Le cause non sono note, ma la resistenza all'insulina (IR) è considerata un importante fattore eziopatogenetico, che coinvolge il 70% delle pazienti ed è nella maggior parte casi legata al

sovrappeso e all'obesità. L'obesità addominale potrebbe essere legata alla PCOS da un rapporto in cui svolge il doppio ruolo di causa ed effetto: da un lato, infatti, l'aumento del grasso viscerale è favorito dall'iperandrogenismo, dall'altro sembra rappresentare un importante fattore patogenetico nello sviluppo e nella progressione della PCOS nelle donne sensibili. Il tessuto adiposo è, infatti, una fonte extra-ghiandolare di androgeni e la sua eccessiva quantità può peggiorare l'iperandrogenismo. Gli adipociti addominali sono più attivi come cellule endocrine rispetto agli adipociti della parte inferiore del corpo, che definiscono l'obesità ginoide: essi sono più sensibili alle catecolamine e meno all'insulina, con il risultato finale di un'ipe-

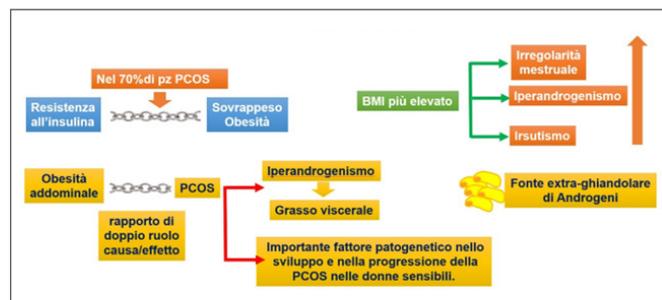


Fig. 1

rinsulinemia compensatoria con infiammazione di basso grado, profilo lipidico alterato, aumento della produzione di androgeni e bassi livelli di SHBG, che nel complesso favoriscono l'anovulazione.

SINTOMATOLOGIA DELL'OVAIO POLICISTICO

La sintomatologia dell'ovaio policistico è differente sia da donna a donna, sia in relazione alla specifica situazione medica. Più nello specifico, i sintomi che riguardano l'ovaio micropolicistico (PCO) sono:

- » Disturbi mestruali di vario tipo: oligomenorrea, amenorrea, dismenorrea o ipermenorrea;
- » L'anovulazione cronica può comportare problemi di fertilità e difficoltà nel rimanere incinta.
- » In aggiunta, la sindrome da ovaio policistico è spesso accompagnata da:
- » Squilibri ormonali causati da un'elevata produzione di androgeni: irsutismo, acne, alopecia androgenetica, oltre a problemi mestruali;
- » Disturbi metabolici dovuti alla resistenza insulinica tipica della sindrome: obesità, sovrappeso o difficoltà a dimagrire, problemi cardiovascolari o diabetologici.

DIAGNOSI DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La diagnosi può essere complicata, poiché i cambiamenti fisiologici che avvengono in una ragazza durante la pubertà possono dare sintomi simili a quelli dati dalla sindrome dell'ovaio policistico. Per questo dal 2003 il Rotterdam ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine), hanno stabilito tre criteri per semplificare la procedura di diagnosi della sindrome dell'ovaio policistico, che consistono nella presenza di:

1. Disfunzioni ovariche con irregolarità mestruale
2. Iperandrogenismo
3. Cisti ovariche

La diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico viene posta quando viene accertata la presenza di almeno due dei tre parametri indicati.

TERAPIA DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La terapia della policistosi ovarica non è univoca, poiché le sue manifestazioni sono diverse e considerando le possibili combinazioni dei criteri diagnostici è possibile identificare quattro differenti fenotipi:

1. Iperandrogenismo e cicli anovulatori
2. Iperandrogenismo e ovaio policistico all'ecografia pelvica, con cicli ovulatori
3. Cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica, senza iperandrogenismo
4. Iperandrogenismo, cicli anovulatori e ovaio policistico all'ecografia pelvica

Molti studi suggeriscono che donne con diagnosi di PCOS basata su iperandrogenismo e cicli anovulatori presentino un

profilo metabolico più grave rispetto a quello delle altre pazienti.

Il trattamento verrà stabilito dallo specialista in relazione alle caratteristiche cliniche predominanti.

Quelli che seguono sono gli approcci terapeutici principali:

1. Contraccettivi orali e progestinici
2. Antiandrogeni
3. Insulino-sensibilizzanti
4. Modificazioni dello stile di vita: dieta e attività fisica.

Noi approfondiremo solo l'ultimo punto e in particolare quali possono essere gli approcci dietetici più efficaci per il trattamento della PCOS.

LA DIETA NELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO.

La pianificazione dietetica è sempre più utilizzata, non solo come intervento per il mantenimento della salute, ma anche come importante opzione non farmaceutica per combattere le malattie. La scelta di una dieta adeguata può avere profonde implicazioni per la salute e può indurre effetti terapeutici, in alcuni casi possiamo infatti parlare propriamente di dietoterapia. Esistono numerosissimi tipi di diete che diversificano i modelli alimentari o soddisfano scopi specifici, pensiamo per esempio alla Dash Diet per il trattamento dell'ipertensione. Sicuramente però la più riconosciuta per i suoi effetti benefici è la Dieta Mediterranea. Questa è stata iscritta nel 2010 nella prestigiosa Lista del Patrimonio Culturale Immateriale dell'UNESCO. Un riconoscimento che ha dato visibilità su scala planetaria a questa pratica culturale sviluppatasi nel nostro Paese e nel bacino del mediterraneo nel corso dei secoli. Ricordiamoci anche che la Dieta Mediterranea non è una semplice dieta, ma un vero e proprio stile di vita fatto di conoscenze, rituali e tradizioni che interessano tutta la filiera del cibo dalla coltivazione, l'allevamento, la conservazione, la cucina e la condivisione dello stesso.

Quali sono i punti cardine della dieta mediterranea e quali sono gli alimenti che la caratterizzano.

I principi su cui si basa sono i seguenti:

- » Abbondanza di cibi di origine vegetale (verdura, frutta fresca e secca, legumi, pane, pasta e altri cereali, preferibilmente integrali).
- » Uso dell'olio extravergine d'oliva, come fonte principale di grassi, preferibilmente a crudo e in quantità comunque moderate
- » Consumo moderato di carne (con preferenza per quella bianca), pesce e uova.
- » Consumo quotidiano di latte e derivati, meglio a ridotto contenuto di grassi (nel caso dei formaggi, con moderazione, specie se sono stagionati).
- » Uso regolare di erbe aromatiche riducendo il ricorso a sale e condimenti grassi.
- » Assunzione moderata di vino durante i pasti.
- » Ridotto consumo di dolci.

Seguire la dieta mediterranea significa assicurarsi un apporto bilanciato dei vari macronutrienti (carboidrati, proteine e lipidi), così suddiviso:

- » 45–60% di carboidrati, in prevalenza complessi (come

gli amidi dei cereali).

- » 20–35% di lipidi con una percentuale di grassi saturi (presenti in quasi tutti i prodotti animali tranne il pesce) inferiore al 10%.
- » 10–12% di proteine.

Non dimentichiamoci però, che alla base della piramide alimentare della Dieta Mediterranea, ci sono: l'attività fisica, la convivialità, l'indicazione a consumare prodotti locali e stagionali. Inoltre è altrettanto fondamentale bere acqua in abbondanza.

Questi sono quattro presupposti da cui non si può prescindere, se si vuole adottare lo stile di vita e il modello alimentare proprio della dieta mediterranea.

BENEFICI DELLA DIETA MEDITERRANEA

Numerosissimi studi scientifici hanno dimostrato che la dieta mediterranea gioca un ruolo importante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e di altre patologie come: cancro, sindrome metabolica, diabete, obesità, osteoporosi e disturbi cognitivi.

I benefici di questo regime alimentare sono legati a molteplici fattori, come la ricchezza di alimenti a bassa densità calorica (frutta, verdura, cereali e legumi), che aiutano sia a mantenere il peso corretto che assicurare un adeguato apporto di fibra, utilissima per proteggerci dall'insorgenza di molte malattie croniche.

La dieta mediterranea è caratterizzata anche da un ridotto contenuto di grassi, per lo più insaturi (mono- e poliinsatu-

ri) e da un elevato apporto di antiossidanti, che contrastano i danni provocati al nostro organismo dai radicali liberi: tra questi, i polifenoli dell'olio extravergine d'oliva e il licopene del pomodoro.

È stato largamente dimostrato come la dieta mediterranea riduca l'incidenza di:

- » Cancro al colon e alla mammella
- » Diabete
- » Ipertensione arteriosa.
- » Aterosclerosi
- » Infarto
- » Malattie digestive
- » Inibisce la sindrome metabolica – che è alla base della comparsa delle principali malattie cardiovascolari

DIETA CHETOGENICA E VLCKD

Nei paesi occidentali negli ultimi decenni, grazie all'accesso illimitato al cibo, si sta verificando un aumento drastico e in continua crescita del numero di soggetti con sovrappeso e obesità. Queste situazioni a loro volta possono aumentare il rischio di sviluppare molteplici patologie, soprattutto metaboliche, come diabete di tipo 2, steatosi epatica, dislipidemie, eventi cardiovascolari e tumori.

Quando si parla di eccesso di peso, si pensa subito alla dieta. Negli ultimi anni, infatti, sono nate tantissime mode dietetiche e si parla sempre più spesso anche di dieta chetogenica. Contrariamente a ciò che molti potrebbero pensare, la dieta chetogenica non è un'invenzione moderna o una semplice moda. La sua storia risale all'inizio del XX secolo, quando veniva utilizzata come strumento terapeutico innovativo per

trattare l'epilessia refrattaria nei bambini. Il suo principale meccanismo d'azione era l'induzione di uno stato di chetosi metabolica, una condizione in cui, data la mancanza di carboidrati sufficienti, il corpo inizia a scomporre i grassi come fonte primaria di energia. Solo successivamente questa dieta ha suscitato un crescente interesse per le sue potenziali implicazioni in ambiti come la perdita di peso, la gestione del diabete, la neuroprotezione e le patologie femminili come l'ovaio policistico, di cui parleremo più approfonditamente in questo articolo.

Secondo Trimboli et al. [01], negli ultimi anni si è creata confusione in merito alla nomenclatura delle diete chetogeniche infatti, parlando di dieta chetogenica, sarebbe più corretto parlarne al plurale: la caratteristica comune delle diete chetogeniche è il basso apporto di carboidrati, non superiore a circa 30 g/die, che permette all'organismo di virare da un metabolismo energetico glicolitico, in cui brucia i carboidrati, ad uno lipolitico, in cui produce e utilizza corpi chetonici, bruciando quindi i grassi. Quello che può cambiare tra le diverse diete chetogeniche è la percentuale di grassi e di proteine ed è proprio questo il motivo di confusione che si è creato dietro a tale protocollo dietetico. La dieta che-

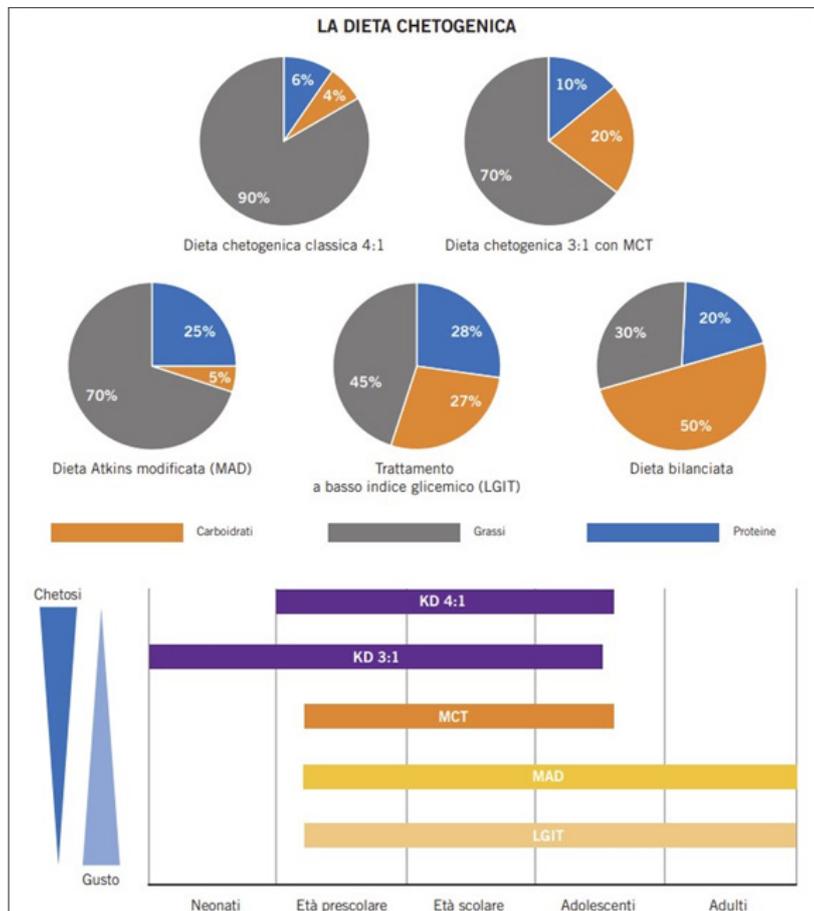


Fig. 2: La Dieta Chetogenica

togenica classica, utilizzata già nel 1900 per il trattamento delle epilessie, è una dieta normoproteica e iperlipidica, dove l'apporto calorico viene raggiunto modulando la quantità di grassi, in base al fabbisogno del soggetto.

La VLCKD (Very Low Calorie Ketogenic Diet) è una dieta creata a partire dalla chetogenica classica che sta prendendo piede in ambito scientifico e nella pratica clinica nei percorsi di dimagrimento. Questa dieta è fortemente ipocalorica (<800 kcal giornaliere), normoproteica e ipolipidica. La VLCKD, grazie alla ricerca scientifica in continuo aumento, è ormai definita come una vera e propria terapia non farmacologica, molto efficace per un ampio spettro di patologie, che vanno ben oltre il trattamento del solo sovrappeso e dell'obesità.

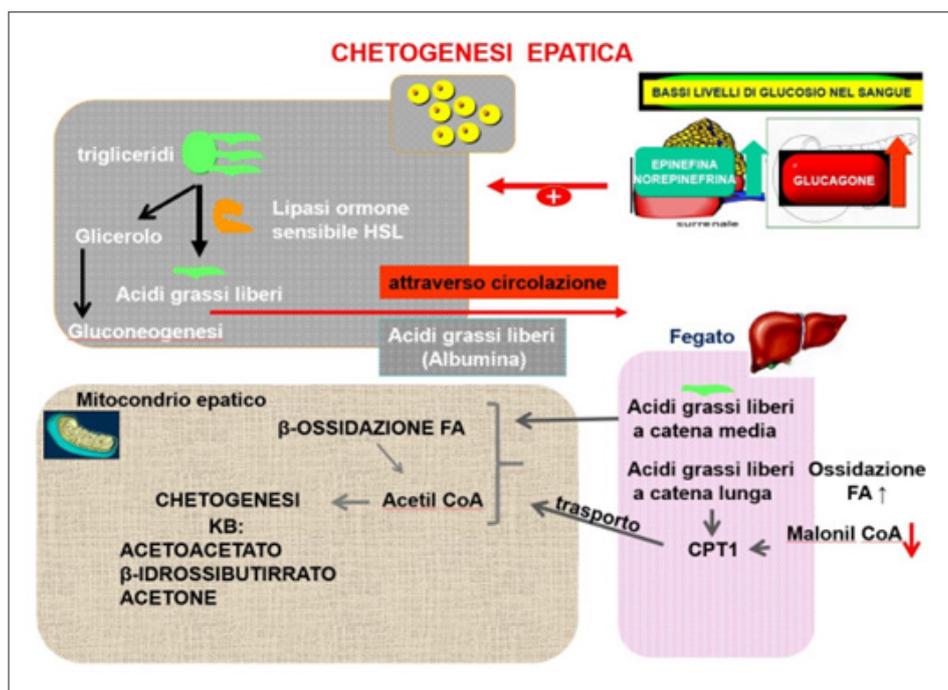
Il principio fondamentale della dieta chetogenica è l'induzione di uno stato di chetosi nell'organismo. Questo avviene quando, a causa della drastica riduzione dell'apporto di carboidrati, il corpo è costretto a utilizzare i grassi come principale fonte energetica, producendo chetoni come sottoprodotto metabolico. I chetoni o corpi chetonici, che includono: beta-idrossibutirrato, acetone e acetoacetato, fungono da fonte energetica alternativa per il nostro organismo. Durante lo stato di chetosi, si riducono i livelli ematici di insulina, con inibizione dell'attività glicolitica e liposintetica e aumento quelli di glucagone. Il glucagone è un ormone lipolitico e favorisce il catabolismo dei trigliceridi di riserva contenuti negli adipociti del tessuto adiposo. La scissione dei trigliceridi libera glicerolo e acidi grassi: il primo viene utilizzato nella gluconeogenesi epatica, contribuendo alla normale concentrazione ematica di glucosio; i secondi vengono in parte ossidati nella muscolatura scheletrica, contribuendo a mantenere la massa magra e in parte subiscono la beta-ossidazione producendo corpi chetonici negli epatociti perivenosi. Così facendo si crea un sistema di controllo reciproco tra corpi chetonici e insulina che garantisce il mantenimento di una chetosi moderata e stabile. Il processo della chetogenesi che

porta appunto alla formazione dei così detti corpi chetonici: β idrossibutirrato (BHB), l'acetacetato e l'acetone, si svolge fundamentalmente nei mitocondri degli epatociti, ma anche gli epitelii renali, gli astrociti e gli enterociti sono in grado, anche se in minor grado, di produrre corpi chetonici. La chetogenesi richiede un'efficace β -ossidazione mitocondriale di acidi grassi. Gli acidi grassi a catena media come gli ottanati entrano liberamente nei mitocondri e sono prontamente catabolizzati in acetyl-CoA. Tuttavia, gli acidi grassi a catena lunga, come il palmitato, richiedono la mediazione della carnitina per il trasporto nei mitocondri attraverso la carnitina palmitoil transferasi (CPT1). L'attività della CPT1 è regolata dalla concentrazione di malonil CoA, un intermedio iniziale della sintesi degli acidi grassi; pertanto, la CPT1 funziona da nodo regolatore tra ossidazione di acidi grassi e biosintesi.

CHETOSI FISIOLGICA E CHETOSI PATOLOGICA

Esistono due differenti forme di chetosi: quella fisiologica e quella patologica. La prima è una condizione totalmente sicura, che può essere ottenuta dal digiuno, da una dieta priva di carboidrati (come la VLCKD) e nel post-esercizio, dalla quale si possono ricavare benefici energetici; la seconda è una condizione medica critica che richiede intervento e gestione immediata le cui cause possono essere il diabete scompensato, stati febbrili, l'iperemesi gravidica e l'abuso alcolico.

Per capire se ci si trova in chetosi fisiologica è sufficiente avvalersi dell'esame del beta-idrossibutirrato nel sangue: un valore compreso tra 0.3 e 4 mmol/l indica uno stato di chetosi fisiologica raggiungibile con la dieta chetogenica; valori superiori a 7-8 mmol/l fino a >25 mmol/l indicano chetoacidosi, condizione patologica che può causare vomito, poliuria, ipotensione, aritmie, stato confusionale fino al coma. È importante quindi differenziare le due condizioni e sottolineare che quando si tratta di dieta chetogenica parliamo sempre di chetosi fisiologica.



INDICAZIONI ALLA DIETA CHETOGENICA

La ricerca scientifica fino ad oggi ha evidenziato che la dieta chetogenica può portare a cambiamenti metabolici positivi. Insieme alla perdita di peso, la dieta chetogenica migliora anche i parametri di salute associati al peso in eccesso, come l'insulino-resistenza, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia. È in crescente aumento l'utilizzo delle diete chetogeniche anche per il trattamento del diabete di tipo 2, con ottimi risultati.

Un altro effetto positivo dei corpi chetonici, in particolare del beta-idrossibutirrato, è l'azione antinfiammatoria, ed è proprio grazie a questo che la dieta chetogenica può essere benefica per una serie di pato-

Fig. 3: Chetogenesi Epatica

logie su base infiammatoria.

I quadri clinici nei quali la dieta chetogenica può essere indicata sono i seguenti:

1. Obesità
2. Sindrome metabolica
3. Diabete mellito di tipo 2
4. Epilessia
5. Alzheimer e patologie cognitive
6. Glioblastoma
7. Sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica
8. Emicrania
9. Fibromialgia
10. M di Parkinson
11. Alcune forme di cancro
12. Ovaio policistico e acne
13. Ipogonadismo nel sesso maschile
14. Malattia policistica renale
15. Colon irritabile
16. Difetto recettori GLUT-1
17. Glicogenosi tipo III e tipo V
18. Deficit di piruvato deidrogenasi (sdr. di Leigh)

Esistono diverse teorie sul motivo per cui la dieta chetogenica promuove la perdita di peso:

- » effetto saziante con diminuzione del desiderio di cibo dovuto all'alto contenuto di grassi della dieta;
- » diminuzione degli ormoni stimolanti l'appetito, come l'insulina e la grelina, quando si mangiano quantità limitate di carboidrati;
- » ruolo diretto dei corpi chetonici nella riduzione della fame (effetto anoressizzante), la principale fonte di carburante del corpo nella dieta;
- » aumento del dispendio calorico dovuto agli effetti metabolici della conversione di grassi e proteine in glucosio;
- » promozione della perdita di massa grassa rispetto alla massa magra, in parte a causa della diminuzione dei livelli di insulina.

Un altro ambito clinico nel quale la dieta chetogenica si è rivelata migliorativa è quello delle patologie della sfera femminile. In particolare, ci sono diverse evidenze scientifiche che dimostrano che la VLCKD seguita da donne con eccesso di peso e PCOS può essere un potenziale intervento per il trattamento della malattia stessa e dei disturbi metabolici associati.

Controindicazioni alla dieta chetogenica

Nonostante questi potenziali vantaggi, è importante sottolineare che la dieta chetogenica potrebbe non essere l'approccio giusto per tutti. Oltre a possibili effetti collaterali come la "keto-flu", caratterizzata da: alito acetone, fame, mal di testa, alterazioni del ciclo mestruale, vertigini e stanchezza, alcuni individui potrebbero riscontrare problemi gastrointestinali, carenze nutrizionali o altre complicazioni.

Vi sono alcune condizioni mediche specifiche per le quali questa dieta è controindicata:

- » Diabete mellito di tipo 1;
- » Gravidanza e allattamento;
- » Insufficienza d'organo: insufficienza renale, malattia renale cronica severa, insufficienza epatica, insufficienza

cardiaca, insufficienza respiratoria;

- » Angina instabile;
- » Ictus e infarto recenti (<12 mesi);
- » Aritmie cardiache;
- » Disturbi dell'alimentazione e altre gravi malattie mentali;
- » Abuso di alcol e droghe;
- » Infezioni gravi in atto;
- » Anziani fragili;
- » 48 ore prima di una chirurgia elettiva o di procedure invasive e il periodo perioperatorio;
- » Malattie rare che possono entrare in conflitto con il metabolismo dei corpi chetonici (come porfiria, carenza di carnitina, carenza di piruvato-carbossilasi, ecc.).

Pertanto, prima di intraprendere un percorso chetogenico, è essenziale una valutazione completa e personalizzata da parte di un professionista sanitario.

DIETA MEDITERRANEA E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Parlando di PCOS ci ricordiamo che il sovrappeso e l'insulino-resistenza, oltre a comparire tra le cause/fattori di rischio di questa sindrome, sono anche strettamente correlati tra loro. Sovrappeso (o obesità) e insulino-resistenza possono essere uno la causa dell'altro e anche se l'insulino-resistenza ha spesso origini ereditarie, ciò non toglie che risulti aggravata dall'accumulo di tessuto adiposo. Di conseguenza la dieta per l'ovaio policistico dovrebbe essere a basso indice glicemico e nel caso sia associata a sovrappeso, a basso apporto energetico. Volendo restringere la scelta a diete di comprovata efficacia e con studi importanti alle spalle, mi focalizzerei sulla Dieta Mediterranea e su quella che potremo definire una vera terapia dietetica, la Very Low Calories Ketogenic Diet (VLCKD).

Può capitare a volte però che ci sia una risposta per così dire, poco efficiente alla VLCKD, nei pazienti sovrappeso/obesi, fatto che in parte sembra dovuto a una disfunzione mitocondriale con inefficacia dei vari meccanismi enzimatici. Ebbene, un recente lavoro pubblicato a Dicembre 2002 su Antioxidants dal gruppo del Professor Luigi Barrea e della Professoressa Annamaria Colao dal titolo "Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)" [02], eseguito su 318 donne sovrappeso/obese, ha dimostrato che le donne con una migliore aderenza alla Dieta Mediterranea, prima della VLCKD, hanno mostrato maggiori perdite di peso e in particolare di massa grassa, con un maggiore aumento dell'angolo di fase alla BIA, noto per essere un marker indiretto di infiammazione. Tutto ciò probabilmente dovuto all'effetto antiinfiammatorio e antiossidante degli alimenti più rappresentati nella Dieta Mediterranea, come l'olio extravergine d'oliva, la verdura, la frutta, ecc. che andando a ridurre la disfunzione mitocondriale migliorano la produzione endogena di chetoni e supportano nel sovrappeso/obesità le principali vie che portano all'ossidazione del tessuto adiposo. Questo studio dimostra per la prima volta che, iniziare la dieta chetogenica da un buon pattern alimentare ricco di composti antiossidanti e antinfiammatori come quelli presenti nella Dieta Mediterranea, potrebbe potenziare l'efficacia della VLCKD e quindi la perdita di peso.

Uno studio presentato recentemente, a Giugno 2023, da Pandurević Srdjan, Mancini Ilaria et al., ha confrontato un protocollo VLCKD con pasti sostitutivi, nei confronti di una LCD mediterranea nella PCOS obesa. I risultati molto promettenti dimostrano la superiorità della VLCKD rispetto alla LCD mediterranea nel ridurre il BMI, con una riduzione quasi selettiva della massa grassa e un effetto unico della VLCKD nel ridurre l'adiposità viscerale, la resistenza all'insulina e nell'aumentare l'SHBG con conseguente riduzione del testosterone libero. Questo studio dimostra inoltre anche la superiorità del protocollo VLCKD nel migliorare l'ovulazione, la cui incidenza è aumentata del 46,1% nel gruppo trattato con il metodo VLCKD contro un aumento del 21,4% nel gruppo trattato con LCD mediterranea [03]. Per poter personalizzare in modo efficace la terapia dietetica, sarebbe corretto utilizzare diverse tipologie di KD, a seconda: del BMI, del peso corporeo, della composizione corporea, ponendo particolare attenzione alla percentuale di massa grassa. Nello specifico, in presenza di obesità o sovrappeso, la VLCKD rappresenta uno strumento nutrizionale estremamente efficace per ottenere una perdita di peso rapida (a scapito della massa grassa) e persistente e quindi migliorare tutte quelle condizioni cliniche tipiche delle pazienti con PCOS. Nelle donne con un BMI compreso nel range della normalità potrebbe essere applicata una KD normocalorica, nelle donne in sovrappeso una LCKD (Low Calorie Ketogenic Diet) e da ultimo nelle donne con un BMI > 30 una VLCKD (Very Low Calorie Ketogenic Diet) [04].

VLCKD E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La KD è da tempo nota per i suoi effetti antiepilettici nel trattamento dell'epilessia refrattaria, ma attualmente è sfruttata anche come trattamento di altri disturbi neurologici: il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson e l'autismo. Recenti evidenze scientifiche hanno mostrato che la KD ha implicazioni nel trattamento non solo delle malattie del sistema nervoso, ma anche delle malattie del sistema gastrointestinale ed endocrino, in particolare nel Diabete Mellito di tipo 2, ma anche nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e nella steatoepatite non alcolica (NASH). Ulteriori studi recenti hanno dimostrato che la KD può portare alla perdita di peso e al miglioramento dell'insulino-resistenza (IR). Poiché la perdita di peso e il miglioramento dell'IR sono obiettivi importanti anche nell'ambito della PCOS, la KD potrebbe rappresentare un valido strumento nel trattamento e nella gestione di questo frequente disordine endocrino.

Infatti, negli ultimi anni, il numero di lavori sulla VLCKD e nello specifico nel trattamento della PCOS sono cresciuti esponenzialmente, questo per le numerose evidenze di efficacia di questa dieta, che potremo definire una valida opzione non farmaceutica da associarsi alla terapia convenzionale di questa sindrome.

La VLCKD, inducendo una significativa perdita di peso, in particolare di massa grassa, oltre a diminuire la secrezione di insulina post-prandiale, inverte anche l'IR, aiutando così a ripristinare la funzionalità dell'insulina [05]. Infatti, nelle donne con PCOS e obesità è stato riportato che gli effetti

metabolici ed endocrini della VLCKD si concretizzano principalmente nella riduzione del peso corporeo, dell'insulina sierica a digiuno, della percentuale di testosterone libero e del rapporto LH/FSH.

A tal proposito, uno studio pilota ancora del 2005 di Mavropoulos, eseguito in 11 donne con PCOS e con sovrappeso o obesità (indice di massa corporea >27 kg/m²) ha dimostrato che l'aderenza a una KD con una riduzione dei carboidrati al di sotto di 20 gr al giorno per 6 mesi, migliorava la sensibilità all'insulina, diminuiva la secrezione di androgeni, aumentava la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), normalizzando così la funzione endocrina e riproduttiva [06]. Uno studio più recente del 2020 di Paoli e colleghi, ha studiato 14 donne in sovrappeso (IMC > 25 kg/m²) con una diagnosi di PCOS sottoposte a una KD eucalorica (circa 1500-1700 kcal/giorno) su base mediterranea. Dodici settimane dopo l'intervento dietetico, queste donne mostravano una riduzione significativa del peso corporeo, dell'IMC, della massa grassa, del tessuto adiposo viscerale, con un netto miglioramento dell'IR. Oltre a questo, quasi tutti i parametri relativi alla PCOS erano migliorati: il rapporto LH/FSH, i livelli di LH totale, il testosterone libero, l'SHBG, il DHEAS, l'estradiolo e il progesterone [07].

Come si evince dalla review, presentata nel 2017 da Faghfoori e Colleghi [08], la riduzione del peso corporeo rappresenta il fattore più importante per migliorare il fenotipo iperandrogenico della PCOS. La cosa interessante è, che è sufficiente una perdita di peso modesta del 5-10%, per migliorare la funzione ovulatoria e i tassi di gravidanza, con riduzione dei livelli di insulina e testosterone libero. Quindi la modificazione dello stile di vita, basata sulla restrizione calorica e la modulazione dei macronutrienti della dieta dovrebbero rappresentare il primo approccio terapeutico a questa sindrome.

Si è parlato molto di infiammazione cronica di basso grado, iperglicemia e insulino-resistenza, situazioni che promuovono l'aumento dei ROS (Reacting Oxygen Species), tali da non poter essere neutralizzati dai sistemi antiossidanti endogeni (sia enzimatici che non enzimatici). I ROS, a loro volta, inducono attivazione delle pathways di segnalazione pro-infiammatoria. Uno studio di Suzczuko M. e colleghi del 2019 su *Molecules*, eseguito su 49 donne con PCOS in sovrappeso/obesità e 24 donne sane, evidenzia come lo stress ossidativo rappresenti il principale collegamento tra iperglicemia, formazione dei AGEs, formazione dei glicosaminoglicani e attivazione del fattore di trascrizione NF-kB (che svolge un ruolo primario nell'infiammazione, nella regolazione della risposta immunitaria, nella proliferazione cellulare e nell'apoptosi Nuclear Factor k chain transcription in B cells). L'NF-kB viene però inibito dalle sirtuine espresse durante la KD. Di conseguenza dopo l'intervento dietetico, durato circa 3 mesi, è stato riscontrato un aumento dei livelli di attività dell'enzima glutatione perossidasi 3 nelle donne con PCOS, sia rispetto ai controlli, sia rispetto ai livelli precedenti l'intervento nutrizionale. Un altro effetto importante della KD per la PCOS è l'attivazione di AMPK e SIRT-1, anche in assenza di deprivazione calorica. Una volta attivati, SIRT1 e AMPK producono effetti benefici sull'omeostasi del glucosio e migliorano la sensibilità all'insulina [04].

STEATOSI EPATICA E PCOS

Capita abbastanza spesso che nelle donne con PCOS vengano riscontrati elevati livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e una più alta prevalenza di NALFD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). Tutto ciò non va considerato un limite alla prescrizione di una VLCKD, infatti recenti lavori di Luukkonen PK nel 2020 [09] e di Li J nel 2021 [10], evidenziano come la KD sembra invertire rapidamente la NALFD nonostante un transitorio aumento degli acidi grassi non esterificati circolanti (NEFA), il principale substrato per la sintesi dei trigliceridi intraepatici. Nello specifico Li e colleghi hanno valutato l'effetto della KD in 18 donne con PCOS, obesità (IMC 28–32 kg/m²) e disfunzione epatica. Il gruppo di pazienti sottoposto a KD oltre a ottenere una riduzione significativa delle caratteristiche antropometriche e della composizione corporea dal basale alla dodicesima settimana, evidenziava inoltre una riduzione significativamente maggiore dei marcatori di funzione epatica rispetto al gruppo di controllo. I segni della steatosi sono scomparsi in sei su sette partecipanti con steatosi nel gruppo KD dopo 12 settimane di intervento, mentre in uno solo delle 10 partecipanti con steatosi nel gruppo di controllo. Sembra quindi che la KD possa anche apportare un effetto positivo in quelle donne con PCOS e alterazioni della funzione epatica.

SICUREZZA DELLA DIETA CHETOGENICA NELLA PCOS

È ormai riconosciuto che la KD a breve termine risulta una strategia efficace, ma la PCOS essendo una malattia cronica necessita di un trattamento a lungo termine. La letteratura al momento non è ancora ricca di studi che abbiano valutato gli eventuali effetti collaterali a lungo termine di questo approccio nutrizionale nelle donne affette da PCOS.

Un recente studio di Barrea L., Verde L. et al. del 2022 [11] si è posto i seguenti obiettivi: 1) indagare la sicurezza della VLCKD nei soggetti con obesità; 2) se gli effetti collaterali correlati alla VLCKD potessero avere un impatto sulla sua efficacia. In questo studio prospettico sono stati arruolati 106 soggetti con obesità (12 maschi e 94 femmine con BMI 34,98±5,43 kg/m²) e sottoposti a VLCKD. Di tutti i soggetti sono stati registrati gli effetti collaterali alla fine della fase chetogenica e valutati i parametri antropometrici al basale e alla fine della fase chetogenica. In un sottogruppo di 25 soggetti sono stati valutati anche i parametri biochimici. Novantanove (93,4%) dei soggetti arruolati hanno manifestato almeno un effetto collaterale lieve, ma nessuno di quelli più gravi. Dal più al meno frequente, le percentuali di insorgenza degli effetti collaterali lievi sono state le seguenti: 49 (46,2%) letargia, 49 (46,2%) alitosi, 48 (45,3%) cefalea, 41 (46,2%) secchezza delle fauci, 30 (28%) stitichezza, 19 (17,9%) ipotensione, 17 (16%) vertigini, 16 (15,1%) vomito/nausea, 16 (15,1%) capelli perdita, 13 (12,3%) diarrea, 11 (10,4%) iperuricemia, 5 (4,7%) disturbi visivi, 1 (0,9%) ipoglicemia. Nessuno ha avuto urolitiasi o cecistolitiasi. Inoltre, 9 (8,5%) soggetti hanno interrotto la VLCKD prima della fine del protocollo per i seguenti motivi: 2 (1,9%) per appetibilità e 7 (6,1%) per costi eccessivi. Infine, non sono state riscontrate differenze in termini di percentuale di perdita di peso (13,5±10,9% vs 18,2±8,9%; P = 0,318) nei soggetti che hanno

sviluppato effetti collaterali e nei soggetti che non hanno sviluppato effetti collaterali. In conclusione gli effetti collaterali verificatisi sono stati clinicamente lievi e non hanno comportato l'interruzione del protocollo dietetico in quanto spesso si sono risolti spontaneamente o sono stati facilmente gestiti dal personale sanitario. Lo studio conclude che la VLCKD è uno strumento nutrizionale sicuro ed efficace nella gestione dei soggetti affetti da obesità.

La VLCKD può quindi essere considerata uno strumento terapeutico efficace, promettente e sicuro per le donne affette da PCOS e obesità. Gli effetti collaterali sono lievi, transitori e possono essere prevenuti e gestiti seguendo protocolli ben organizzati e standardizzati ed eseguendo un adeguato monitoraggio clinico e di laboratorio. Tuttavia, in considerazione delle limitate prove fornite, sono necessari ulteriori studi controllati, adeguati a confermare gli effetti benefici della VLCKD sui vari aspetti clinici della PCOS.

DIETA CHETOGENICA PER OVAIO POLICISTICO: VANTAGGI.

Perché preferire la dieta chetogenica VLCKD ad altri regimi alimentari?

Perdita di peso efficace, è alla base del successo e del cambiamento di molti pazienti;

Perdita della massa grassa: nella dieta chetogenica la perdita di massa grassa è superiore rispetto a quella magra.

Protezione della massa muscolare, grazie all'apporto ottimale di proteine;

Diminuzione del senso di fame, perché i corpi chetonici nella loro formazione contribuiscono ad accrescere il senso di sazietà;

Azione anti-infiammatoria: l'elemento chiave ha a che fare con la riduzione degli zuccheri e dei carboidrati, che pare siano dei mediatori infiammatori e possano peggiorare le patologie croniche di natura infiammatoria e per l'azione diretta del β-idrossibutirrato (BHB) che in vivo sopprime la malattia infiammatoria mediata dall'inflammasoma NLRP3; [13]

Possibile miglioramento del microbiota intestinale, così come dimostrato da vari studi che individuano proprio nella chetosi uno strumento di miglioramento per la salute intestinale; è questo comunque un importante settore di studio in evoluzione che necessita di ulteriori lavori;

Controllo dell'insulina e miglioramento dell'insulino-resistenza: la dieta chetogenica è un ottimo metodo per abbassare alti tassi di insulina. Infatti i carboidrati raffinati stimolano molto la produzione di questo ormone e una loro limitazione è un metodo efficace per ridurne i livelli. La riduzione dei carboidrati e l'apporto moderato di proteine aiutano a tenere sotto controllo i livelli ematici di glucosio e insulina, mentre il consumo di adeguate quantità di grassi saturi e monoinsaturi salutari prevengono la fame.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'obesità rappresenta un significativo fattore di rischio per la PCOS e come sappiamo queste due patologie sono strettamente correlate fra loro da meccanismi che includono l'insulino-resistenza e l'infiammazione cronica di basso grado. Ad oggi, sono ben noti i benefici della dieta chetogenica nella riduzione sia dell'insulino-resistenza che dell'infiammazione

cronica di basso grado e di conseguenza anche sulla riduzione del peso corporeo. L'adozione di un protocollo chetogenico e in particolare, di un protocollo VLCKD, ha dimostrato importanti effetti favorevoli nel miglioramento del profilo endocrino e riproduttivo della PCOS. Questo successo è spiegato dalla perdita di peso e dal miglioramento dei parametri metabolici e infiammatori. Saranno però necessari ulteriori adeguati studi randomizzati per determinare il protocollo VLCKD più efficace nelle donne con PCOS, in termini di

durata, composizione dei micronutrienti e macronutrienti, scelta di integratori e gestione della delicata fase di reintroduzione dei carboidrati, che dopo una chetogenica va sempre fatta in maniera graduale. È comunque una terapia dietetica che ha già dimostrato la sua efficacia, con pochi e lievi effetti collaterali, sempre se gestita da personale sanitario con esperienza nella metodica, va quindi considerata tra le prime scelte dietetiche per il trattamento della PCOS, in particolare in caso questa sia associata al sovrappeso e all'obesità.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva FF. Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):1–3.
2. Barrea L, Colao A et al.. Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Nutr Rep.* 2023 12(1): 56-64
3. Pandurević Srdjan, Mancini Ilaria et al.. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: a 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect* 2023; 12(7): e220536
4. Camajani E, Barrea L et al.. Ketogenic Diet as a Possible Non-pharmacological Therapy in Main Endocrine Diseases of the Female Reproductive System: A Practical Guide for Nutritionists. *Current Obesity Reports* 2023; 12:231–249
5. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S et al.. Ketogenic diet: an endocrinologist perspective. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(4):402–410
6. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2:35
7. Paoli A, Mancin L, Giacosa MC et al.. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* 2020; 18(1):104
8. Faghfoori Z, Fazelian S et al.. Nutritional management in woman with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 Suppl 1:S429-S432
9. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K et al.. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(13):7347–7354
10. Li J, Bai WP, Jiang B et al.. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: a randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(3): 1145–1152
11. Barrea L, Verde L, Vetrani C et al.. VLCKD: a real time safety study in obesity. *Endocrine Abstracts 2022 J Transl Med* 20(1): 23
12. Paoli A, Mancin L et al.. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)* 2019 10(7): 534
13. Youm Y, Nguyen K et al.. Ketone body β -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* 2015 21(3): 263-269

Trattamento non ormonale dei sintomi vasomotori in menopausa: gli antagonisti del recettore delle neurochinine

Christian Battipaglia, Claudia Aio, Elisa Semprini, Alessandra Sponzilli, Eleonora Spelta, Marcello Mantovani, Emma Fusilli, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La transizione menopausale interessa circa 1.5 milioni di donne ogni anno e si accompagna ad un'ampia varietà di sintomi, tra cui secchezza vaginale, dispareunia, calo della libido, alterazioni metaboliche e sintomi vasomotori.

Tra questi, le "vampate di calore" sono quello a maggior prevalenza: spesso iniziano già durante la transizione menopausale e aumentano di intensità e frequenza con il tempo andando ad interessare fino all'85% delle pazienti in menopausa conclamata.

I sintomi vasomotori alterano il sonno e hanno un impatto molto negativo sulla qualità della vita delle donne che ne soffrono. La loro patogenesi non è ancora completamente chiara, ma sembra fondamentale il ruolo delle neurochinine prodotte dai neuroni secernenti Kisspeptina-NeurochininaB-Dinorfina (KNDy).

Sono stati studiati nuovi farmaci, che saranno a breve in commercio, come elinzanetant o fezolinetant che agiscono antagonizzando in maniera selettiva il recettore delle neurochinine 3 riducendo la frequenza e l'intensità dei sintomi vasomotori con un ottimo profilo di sicurezza.

{ENG} The climacteric transition, experienced by approximately 1.5 million women annually, manifests with a spectrum of symptoms including vaginal dryness, dyspareunia, diminished libido, metabolic alterations and vasomotor symptoms (VMS).

Among these "hot flashes" are the most prevalent as they afflict up to 85% of menopausal women and often start during the menopausal transition. Moreover, VMS usually impair sleep and severely worsen women's quality of life.

While the exact pathogenesis of these symptoms remains incompletely understood, recent evidence suggests that alterations in neurokinin production by KNDy neurons may be involved.

Recent advancements in pharmacotherapy have discovered novel drugs such as elinzanetant and fezolinetant, which selectively antagonize the neurokinin 3 receptor (NK3R). These drugs have shown promising efficacy in reducing both the frequency and intensity of VMS with a favourable safety profile.

INTRODUZIONE

Il cambiamento climaterico è un'esperienza che accomuna circa 1,5 milioni di donne ogni anno e con l'ipoestrogenismo che ne deriva determina la comparsa di diverse condizioni tra cui secchezza vaginale, dispareunia, calo della libido, alterazioni metaboliche, sensazione di affaticamento o irritabilità e sintomi vasomotori (1).

Molti cambiamenti possono iniziare già nel periodo di transizione menopausale e spesso tra i segnali di un'iniziale alterazione del mondo neuroendocrino possiamo trovare disturbi del sonno, dolori articolari diffusi, presenza di osteopenia o osteoporosi (2).

Un cambio così repentino ed incisivo sulla quotidianità influisce sia sulla vita personale della donna che sui suoi rapporti sociali, è quindi compito di tutti i professionisti che le hanno in cura aiutarle nella gestione delle difficoltà tipiche del climaterio (3). Basti pensare che dati del 2021 mostrano che i disturbi del sonno e dell'umore tipici della menopausa hanno un forte impatto nella vita lavorativa delle pazienti con una stima di

perdita di produttività stimata in circa 2 miliardi di dollari annui solo negli Stati Uniti d'America (4).

SINTOMI VASOMOTORI

I sintomi vasomotori affliggono circa l'85% delle donne in menopausa (5), e possono comparire anche prima, nel periodo di transizione menopausale. Fino al 55% delle donne non ancora in menopausa, infatti, riferisce già iniziali disagi attribuibili alle cosiddette "vampate di calore", con numerosi risvegli notturni e disagio nella vita quotidiana (6).

L'intensità, la frequenza e la durata variano da donna a donna ma anche da etnia a etnia: si è visto infatti che le donne africane tendono ad avere sintomi di maggior durata ed intensità. Vi è poi quasi sempre un'esacerbazione nel passaggio dalla peri-menopausa alla menopausa con circa il 25% delle donne che continua a soffrirne per oltre 5 anni dall'inizio del climaterio e un 12% di donne con sintomi fino a 12 anni dopo (7,8). Uno studio ha riportato che addirittura un terzo delle donne tra 65 e 79 anni ancora lamenta sintomi vasomotori (9).

La "vampata" rappresenta una sensazione repentina e transitoria di calore che si propaga caudo-cranialmente originando dal petto per irradiarsi al collo e al volto, si associa ad incremento della frequenza cardiaca e vasodilatazione periferica compensatoria che porta a una successiva sensazione di freddo e brividi (11).

Alla luce di questi cambiamenti cardiovascolari è importante ricordare come questi episodi oltre ad influenzare la vita della donna la esponano ad importante aumento del rischio cardiovascolare dovuto alla comparsa di un alterato equilibrio del sistema nervoso autonomo con attivazione eccessiva del sistema ortosimpatico (12,13).

È facile pensare come questi sintomi abbiano anche un enorme impatto anche per quanto riguarda la qualità del sonno delle pazienti, che spesso soffrono a causa loro di risvegli frequenti con conseguente sonno inefficiente e minor defaticamento (14).

Questi sintomi compaiono solitamente nelle prime 4 ore di sonno, dove si verificano il maggior numero di risvegli, mentre nella fase REM ci è tendenzialmente ridotta comparsa di vampate (15).

PATOGENESI

Ancora non è del tutto nota la patogenesi della sintomatologia vasomotoria. Si ritiene che dipenda dalla presenza di un'alterazione del sistema termoregolatore a livello ipotalamico dovuta alle fluttuazioni ormonali tipiche del periodo di transizione menopausale e mantenuta dall'instaurarsi dell'ipoestrogenismo (16).

Mentre prima della menopausa i meccanismi di dissipazione di calore si attivano nel momento in cui vi è un aumento della temperatura corporea di almeno 0,4 °C, durante la transizione e in post menopausa si assiste ad una riduzione della zona termoneutrale con attivazione del sistema di termodispersione anche per incrementi di temperatura minori (17).

La sensazione di caldo è quindi dovuta ad un'inappropriata vasodilatazione periferica con aumento di flusso sanguigno a livello cutaneo e digitale, questo rilascia rapidamente il calore portando la temperatura corporea al di sotto del normale e attivando quindi meccanismi compensatori come la comparsa di brividi (18). La somministrazione di estrogeni ripristina la "zona termoneutrale" riportandola alla normalità e risolve in gran parte dei casi le vampate di calore.

Tuttavia, non è possibile correlare in maniera univoca i livelli di estrogeni con intensità e frequenza degli episodi vasomotori e per questo sono stati indagati altri meccanismi eziopatogenetici (19).

La serotonina si è dimostrata essere un importante regolatore della temperatura corporea con un effetto sia tempo che dose dipendente (20) e con livelli plasmatici fortemente influenzati dalla concentrazione estrogenica. L'ipoestrogenismo sembra infatti ridurre i livelli di serotonina portando contemporaneamente ad una up-regolazione del recettore per la 5-idrossitriptamina (5-HT_{2A}) a livello ipotalamico. Questo comporterebbe un successivo rilascio incrementale di serotonina in quanto percepita come ridotta o assente, portando ad un'iperstimolazione del recettore 5-HT_{2A} con conseguente alterazione del set-point di temperatura (21).

Il ruolo del sistema ipotalamo-ipofisario nei cambiamenti della zona termoneutrale è stato indagato da diversi studi che hanno

mostrato come in concomitanza della comparsa della sintomatologia vasomotoria siano presenti intensi rilasci pulsatili di LH. L'area preottica mediale dell'ipotalamo, la principale area termoregolatoria dei mammiferi, è in stretto contatto con gli ormoni rilascianti GnRH e vi è una possibile attivazione simultanea di una raffica di rilascio di GnRH insieme ai cambiamenti dovuti alla termoregolazione (22,23).

Un'ipotesi recente, ma supportata da evidenze crescenti, suggerisce che i neuroni KNDy (Kisspeptina, Neurochinina B e Dinorfina) siano strettamente coinvolti nella regolazione della temperatura corporea (24).

Ruolo delle neurochinine nella patogenesi della sintomatologia vasomotoria

I neuroni KNDy sono strutture situate a livello del nucleo infundibolare, nell'ipotalamo medio basale, in grado di produrre Kisspeptina (Kp), Neurochinina B (NKB) e Dinorfina (DYN) (25). Questi neuroni esprimono sulla loro superficie recettori per NKB, DYN, estradiolo (ER α) e progesterone che servono alla modulazione della loro funzione, bassi livelli di estrogeni e aumenti di NKB stimolano la loro produzione di Kp mentre la DYN ne inibisce il rilascio (26). La Kp ha un ruolo chiave nel stimolare la produzione e rilascio del GnRH in tutti i mammiferi (27).

Oltre 50 anni fa per la prima volta Sheehan e Kovacs hanno descritto la presenza, in post menopausa, di un'ipertrofia del nucleo infundibolare ipotalamico (28). Studi successivi hanno dimostrato che le strutture neuronali ipertrofiche dei neuroni KNDy a questo livello erano in grado di produrre elevati livelli di mRNA di sintesi per NKB, neurochinina A (NKA), sostanza P (SP) e altre tachichinine (29). Tra gli elementi che stimolavano l'iperproduzione di queste sostanze troviamo ovviamente anche l'ipoestrogenismo tipico della post menopausa (30). La quantità di mRNA per DYN prodotta da queste strutture ipertrofiche risultava invece ridotta in menopausa rispetto ai livelli premenopausa (31).

Il cambiamento della sintesi dei neurotrasmettitori dei neuroni KNDy nelle donne in menopausa ha fatto pensare che le sostanze qui prodotte potessero avere un ruolo nella comparsa della sintomatologia tipica del climaterio (24).

Questa possibilità è stata inizialmente valutata nel modello animale sperimentale per la menopausa. Nei ratti, i neuroni KNDy proiettano dendriti verso aree ipotalamiche che mediano la dissipazione del calore, come il nucleo preottico mediano (MnPO), che esprime il recettore della neurochinina 3 (NK3R), un recettore che ha come ligando preferenziale la NKB (32). L'aumento del segnale della NKB proveniente dai neuroni KNDy verso i neuroni del MnPO è una delle vie neurali che potrebbe contribuire alla comparsa dei sintomi vasomotori (33).

A maggior dimostrazione di questo effetto recentemente è stato scoperto che le variazioni genetiche nel recettore delle tachichinine 3, il gene che codifica il NK3R, sono fortemente correlate all'insorgenza delle vampate di calore (34) e si è visto inoltre che la somministrazione esogena di NKB è in grado di indurre la comparsa di sintomi vasomotori (35).

In seguito a queste considerazioni sono stati quindi messi a punto i primi trattamenti farmacologici in grado di sfruttare questa via (24).

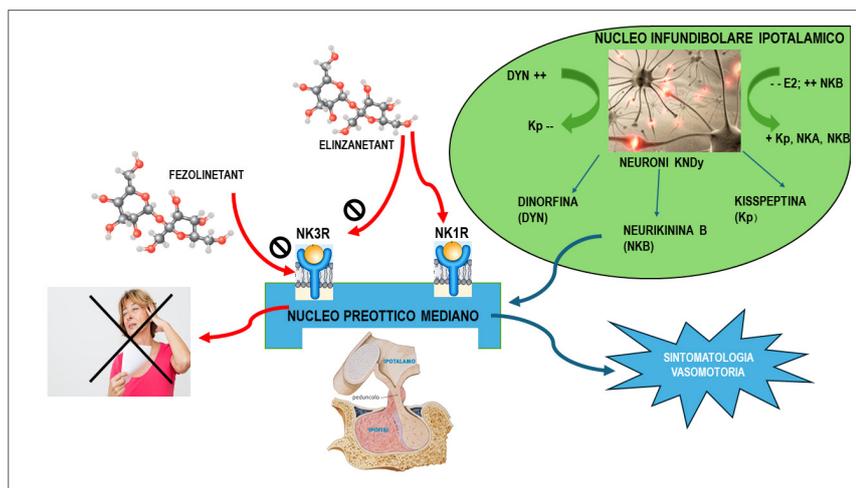


Figura 1: Meccanismo d'azione degli antagonisti selettivi del recettore delle neurochinine. In menopausa, a seguito dell'ipoestrogenismo, i neuroni KNDy producono elevati livelli di Neurochinina B che agendo in particolare sui recettori delle neurochinine a livello del nucleo preottico mediano vanno ad alterare la zona di termoneurolità favorendo la comparsa dei sintomi vasomotori. Fezolinetant agisce antagonizzando l'NK3R mentre Elinzanetant antagonizza sia NK3R che NK1R. Entrambi questi farmaci riducono in maniera significativa intensità e frequenza dei sintomi vasomotori.

Gli antagonisti dell'NK3R, sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento di disturbi di natura psichiatrica ma si rivelarono avere scarso successo, tuttavia la scoperta della possibile implicazione di questo recettore nella patogenesi dei sintomi vasomotori ha riaperto l'interesse verso questa categoria farmacologica e ad oggi risultano testati a questo uso cinque antagonisti: pavinetant, SJX-653, MLE-301, fezolinetant ed elinzanetant (36) (Fig 1).

Attualmente solo pochi rimangono in sviluppo clinico a causa degli effetti collaterali riscontrati nel loro utilizzo e tra questi troviamo fezolinetant ed elinzanetant.

FEZOLINETANT

Fezolinetant è un nuovo antagonista selettivo non ormonale dell'NK3R già approvato, alla dose di 45 mg una volta al giorno, sia dalla Food and Drug Administration (FDA) che dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per il trattamento dei sintomi vasomotori moderati-severi associati alla menopausa (37). I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di questo farmaco derivano dallo studio clinico di fase 3 SKYLIGHT 1 condotto in Nord America ed Europa (38).

Si tratta di uno studio a doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane con un'estensione del trattamento attivo di 40 settimane. I partecipanti erano donne di età compresa tra i 40 e i 65 anni, che presentavano una media minima di 7 vampate di intensità moderate-severe al giorno. Un totale di 522 donne è stato randomizzato a ricevere per 12 settimane una volta al giorno il placebo (n=175), fezolinetant 30 mg (n=173) o fezolinetant 45 mg (n=174). Le pazienti che avevano completato le 12 settimane con placebo sono state randomizzate ulteriormente a ricevere 30 o 45 mg del farmaco così come le altre hanno mantenuto il loro trattamento per ulteriori 40 settimane. Gli endpoint primari di efficacia erano la variazione media giornaliera, rispetto al basale, dopo 4 e 12 settimane nella frequenza e intensità dei sintomi vasomotori. Un totale di 355 donne è stato studiato sia per l'efficacia che per la sicurezza. Le donne coinvolte nello studio avevano inoltre le seguenti caratteristiche: il 73% erano di etnia caucasica e il 14% afroamericane, con un'età media di 54,4 anni e un BMI medio di 28,2; il 13% erano fumatrici attuali e il tempo medio dal manifestarsi dei sintomi vasomotori era di 77 mesi (38).

Entrambe le dosi di trattamento con fezolinetant (30 mg e 45 mg) hanno significativamente ridotto la frequenza e la gravità

dei sintomi vasomotori rispetto al placebo. La diminuzione del numero delle vampate di calore è avvenuta entro una settimana dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per le 52 settimane dello studio. La riduzione percentuale media nella frequenza dei sintomi vasomotori è stata del 56% per la dose da 30 mg e del 61% per quella da 45 mg (con una risposta al placebo del 39,7%) alla dodicesima settimana. Anche l'intensità della sintomatologia è stata riportata come significativamente ridotta dalle pazienti partecipanti allo studio.

Si sono osservati anche miglioramenti significativi nella qualità della vita delle pazienti, valutata tramite questionario MENQoL, con entrambe le dosi e già a partire dalla quarta settimana di trattamento (38).

Per quanto riguarda modificazioni dei disturbi del sonno per fezolinetant sia a 30 mg che a 45 mg rispetto al placebo questi non ci sono state modificazioni significative nello SKYLIGHT 1 ma vi è stato un miglioramento significativo nello studio SKYLIGHT 2, uno studio clinico di fase 3 del tutto simile allo SKYLIGHT 1 che ha permesso di ampliare la popolazione campione (38,39).

Sebbene sia importante avere una nuova ed efficace opzione di trattamento per i sintomi vasomotori, particolare attenzione deve essere anche prestata anche alla sicurezza. Pertanto, di recente è stato pubblicato lo studio di sicurezza di fase 3 SKYLIGHT 4 (40). Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, su fezolinetant 30 mg e 45 mg. Gli endpoint primari erano gli eventi avversi emergenti durante il trattamento (TEAEs) valutando inoltre la percentuale di donne con sviluppo di iperplasia endometriale o neoplasia endometriale. Un totale di 1.830 donne in menopausa in cerca di trattamento per i sintomi vasomotori è stato randomizzato in modo equo per ricevere placebo, fezolinetant 30 mg o fezolinetant 45 mg. È stato osservato un solo caso di iperplasia endometriale nel gruppo fezolinetant 45 mg e nessuno nei gruppi placebo o fezolinetant 30 mg. È stato inoltre riportato un singolo caso di cancro endometriale solo nel gruppo fezolinetant 30 mg. Un sanguinamento uterino si è verificato nel 4,9% dei pazienti nel gruppo placebo, nel 3,3% di quelli nel gruppo fezolinetant 30 mg e nel 3,1% di quelli nel gruppo fezolinetant 45 mg. Questi risultati suggeriscono che l'uso di fezolinetant non comporta preoccupazioni per la sicurezza dell'endometrio (40).

Considerando invece i TEAEs, si sono verificati nel 64,1% del

EFFICACIA TERAPEUTICA
<ul style="list-style-type: none"> Miglioramento della qualità di vita Riduzione dell'intensità e della frequenza dei sintomi vasomotori Miglioramento del tono dell'umore Miglioramento della qualità e quantità del sonno
EVENTI AVVERSI
<ul style="list-style-type: none"> Cefalea Affaticabilità Nausea Diarrea Tosse Rialzo asintomatico delle transaminasi
CONTROINDICAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> Grave compromissione renale Grave compromissione epatica Gravidanza Utilizzo di farmaci inibitori del citocromo CYP1A2 Ipersensibilità al principio attivo

Figura 2: Effetti terapeutici e possibili effetti collaterali del Fezolinetant e dell'Elinzanetant.

gruppo placebo, nel 67,9% del gruppo fezolinetant 30 mg e nel 63,9% del gruppo fezolinetant 45 mg. Questi eventi avversi erano generalmente di lieve o moderata entità come cefalea, affaticamento, infezioni del tratto respiratorio superiore, sinusite, nausea, diarrea e tosse, tra questi i più comuni erano i disturbi gastrointestinali probabilmente attribuibili alla presenza di NK3R nel tratto gastroenterico (40).

Alcuni effetti collaterali più gravi ma anche molto rari includevano incremento asintomatico dei livelli di transaminasi (comunque mai superiore a tre volte i livelli normali), distacco di retina, colestiasi e deflessione del tono dell'umore. Un solo decesso è stato registrato nei gruppi di studio ma apparentemente non correlabile al farmaco (40) (Fig. 2).

Alla luce dei dati disponibili le uniche controindicazioni espresse dall'FDA e dall'EMA circa l'utilizzo di questo nuovo farmaco sono l'ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti, la presenza di grave compromissione epatica o renale, lo stato di gravidanza (dal momento che non ci sono studi sufficienti a garantirne la sicurezza) e l'utilizzo concomitante di inibitori del citocromo CYP1A2 poiché, insieme a CYP2C9 e CYP2C19, avendo il ruolo di metabolizzare il farmaco provocherebbero un incremento preoccupante della sua concentrazione plasmatica (41).

Viste le alterazioni degli indici di danno epatico riportate dallo studio di sicurezza SKYLIGHT4 è opportuno all'inizio del trattamento un monitoraggio delle pazienti effettuando esami ematochimici, con dosaggio delle transaminasi, ogni 3 mesi circa per i primi 9 mesi (40,41).

ELINZANETANT

Elinzanetant rappresenta un farmaco non ormonale molto promettente in corso di studi di fase 3, non ancora approvato per la commercializzazione da FDA ed EMA (42).

Una differenza chiave tra fezolinetant ed elinzanetant è che quest'ultimo è sia un antagonista del NK3R che del NK1R. L'NK1R rappresenta il recettore della sostanza P (SP), si trova diffuso in tutto l'organismo e la sua funzione è classicamente associata alla trasmissione dolorifica e all'attività vasodilatante (43). Il sistema SP/NK1 sembra inoltre avere anche un ruolo per quanto riguarda la modulazione della dissipazione del calore ed è quindi possibile che l'antagonismo del NK1R possa contribuire al trattamento dei sintomi vasomotori della me-

nopausa agendo sia a livello ipotalamico che perifericamente riducendo la vasodilatazione (44).

Inoltre, farmaci antagonisti del NK1R hanno dimostrato anche efficacia in studi di Fase 2 nel trattamento dei disturbi del tono dell'umore e dell'insonnia primaria. Tutto questo, associato all'azione su NK3R di elinzanetant, potrebbe rivelarsi utile per agire a tutto tondo sulla sintomatologia climaterica (45,46). Ad oggi sono stati completati due studi di fase II, RELENT-1 e SWITCH-1 (47,48). RELENT-1 rappresenta uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e a dosi multiple, finalizzato a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di elinzanetant nel corso di un periodo di trattamento di 14 giorni (47). In questo studio 76 donne in menopausa con vampate moderate/severe sono state randomizzate in cinque coorti: placebo, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg di elinzanetant tutte assunte al mattino. Sono stati osservati miglioramenti in tutti i parametri di efficacia (frequenza e gravità dei sintomi vasomotori, frequenza del risveglio notturno a causa di sudorazione) in tutti i gruppi. I miglioramenti sono insorti rapidamente, nel giro di pochi giorni, con maggior efficacia nei gruppi che ricevevano 150 mg o 300 mg al giorno del farmaco (47).

Per quanto riguarda SWITCH-1, si tratta di uno studio internazionale di fase 2b, in doppio cieco, controllato con placebo, finalizzato alla ricerca della dose ottimale di elinzanetant per il trattamento dei sintomi vasomotori in post menopausa. Le donne reclutate, dopo un periodo iniziale di 2 settimane di trattamento giornaliero con placebo, sono state randomizzate a ricevere giornalmente per 12 settimane sempre placebo oppure elinzanetant in diversi dosaggi: 40 mg, 80 mg, 120 mg o 160 mg. Il trattamento con 120 mg di elinzanetant ha portato a miglioramenti nella frequenza dei sintomi vasomotori sia a 4 che a 12 settimane, il gruppo da 160 mg ha mostrato cambiamenti significativi solo alla settimana 4. Gli effetti delle dosi più basse non si sono rivelati statisticamente significativi (48).

Ad oggi sono ancora in corso studi di fase 3, OASIS 1 – 4, volti ad approfondire l'efficacia e il profilo di sicurezza di questo trattamento prima della commercializzazione (42).

CONCLUSIONI

Il trattamento con estrogeni, da solo o in combinazione con un progestinico per garantire la sicurezza dell'endometrio, rimane ad oggi l'arma migliore per contrastare i sintomi vasomotori con un'efficacia che raggiunge il 90% per riduzione di frequenza e intensità (49). Inoltre, la terapia ormonale sostitutiva migliora l'umore, allevia i sintomi urogenitali, previene la perdita di massa ossea, riduce l'incidenza di fratture osteoporotiche e migliora il sonno (50).

Tuttavia, il suo utilizzo è controindicato o severamente limitato nelle donne con una storia pregressa o ad elevato rischio di tumore mammario (come pazienti portatrici di mutazioni BRCA1 e 2), nonché nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (51).

L'avvento degli antagonisti delle neurochinine rappresenta un importante passo avanti per il trattamento di tutte queste pazienti. Questi farmaci sono infatti in grado di ridurre la sintomatologia vasomotoria con un effetto duraturo nel tempo e garantiscono un miglioramento significativo della qualità di vita delle donne trattate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000 Sep;96(3):351–8.
2. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Apr;14(4):199–215.
3. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):497–515.
4. Kagan R, Shiozawa A, Epstein AJ, Espinosa R. Impact of sleep disturbances on employment and work productivity among midlife women in the US SWAN database: a brief report. *Menopause.* 2021 Aug 30;28(10):1176–80.
5. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202–16.
6. Reed SD, Lampe JW, Qu C, Copeland WK, Gundersen G, Fuller S, et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014 Feb;21(2):153–8.
7. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008 Sep;23(9):1507–13.
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1095–104.
9. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):149–155.e1.
10. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Internal Medicine.* 2015 Apr 1;175(4):531–9.
11. Baker FC, Forouzanfar M, Goldstone A, Claudatos SA, Javitz H, Trinder J, et al. Changes in heart rate and blood pressure during nocturnal hot flashes associated with and without awakenings. *Sleep.* 2019 Aug 13;42(11):zsz175.
12. Gorodeski EZ. Autonomic dysfunction: a common mechanism for heart failure and hot flashes? *Menopause.* 2012 Apr;19(4):382–3.
13. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause.* 2012 Apr;19(4):406–12.
14. Kravitz HM, Zheng H, Bromberger JT, Buysse DJ, Owens J, Hall MH. An Actigraphy Study of Sleep and Pain in Midlife Women – The SWAN Sleep Study. *Menopause.* 2015 Jul;22(7):710–8.
15. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause.* 2006;13(4):576–83.
16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):230–40.
17. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol.* 2001;13(4):453–64.
18. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985 Mar;22(3):293–312.
19. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas.* 2000 Oct 31;36(3):155–64.
20. Sheard MH, Aghajanian GK. Neural release of brain serotonin and body temperature. *Nature.* 1967 Nov 4;216(5114):495–6.
21. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol.* 2010 Feb;17(1):81–6.
22. Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Jul;49(1):152–4.
23. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science.* 1979 Aug 24;205(4408):823–5.
24. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol.* 2013 Aug;34(3):10.1016/j.yfrne.2013.07.003.
25. Cheng G, Coolen LM, Padmanabhan V, Goodman RL, Lehman MN. The Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) Cell Population of the Arcuate Nucleus: Sex Differences and Effects of Prenatal Testosterone in Sheep. *Endocrinology.* 2010 Jan 1;151(1):301–11.
26. Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014 Aug;20(4):485–500.
27. Lehman MN, Merkley CM, Coolen LM, Goodman RL. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res.* 2010 Dec 10;1364:90–102.
28. Sheehan HL, Kovács K. The subventricular nucleus of the human hypothalamus. *Brain.* 1966 Sep;89(3):589–614.
29. Rance NE, Young WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology.* 1991 May;128(5):2239–47.
30. Abel TW, Voytko ML, Rance NE. The effects of hormone replacement therapy on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):2111–8.

31. Rometo AM, Rance NE. Changes in Prodynorphin Gene Expression and Neuronal Morphology in the Hypothalamus of Postmenopausal Women. *J Neuroendocrinol*. 2008 Dec;20(12):1376–81.
32. Krajewski SJ, Burke MC, Anderson MJ, McMullen NT, Rance NE. Forebrain Projections of Arcuate Neurokinin B Neurons Demonstrated by Anterograde Tract-Tracing and Monosodium Glutamate Lesions in the Rat. *Neuroscience*. 2010 Mar 17;166(2):680–97.
33. Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, Patterson MA, Palmiter RD. A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flashes. *Cell Rep*. 2018 Jul 10;24(2):271–7.
34. Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, Horvath S, Wactawski-Wende J, LeBlanc ES, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause*. 2017 Mar;24(3):252–61.
35. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B Administration Induces Hot Flashes in Women. *Sci Rep*. 2015 Feb 16;5(1):8466.
36. Comninou AN, Dhillo WS. Neurokinin 3 receptor antagonism for menopausal hot flashes. *Cell*. 2023 Aug 3;186(16):3332–3332.e1.
37. Cano A, Nappi RE, Santoro N, Stute P, Blogg M, English ML, et al. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG*. 2024 Feb 6;
38. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091–102.
39. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jul 14;108(8):1981–97.
40. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause. *Obstet Gynecol*. 2023 Apr;141(4):737–47.
41. Northbrook, IL: Astellas Inc. VEOZAH (fezolinetant). package insert.
42. Sassarini J, Anderson RA. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2024 Jan 2;33(1):19–26.
43. Navarro VM, Bosch MA, León S, Simavli S, True C, Pinilla L, et al. The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction. *Endocrinology*. 2015 Feb;156(2):627–37.
44. De Muckadell OBS, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and Plasma Substance P Concentration during Infusion of Synthetic Substance P in Normal Man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1986 Jan 1;21(4):498–502.
45. Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, Fernandes S, Squassante L, Danker-Hopfe H, et al. Efficacy of Vestipitant, A Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Primary Insomnia. *Sleep*. 2013 Dec 1;36(12):1823–30.
46. Ratti E, Bettica P, Alexander R, Archer G, Carpenter D, Evoniuk G, et al. Full central neurokinin-1 receptor blockade is required for efficacy in depression: evidence from orvepitant clinical studies. *J Psychopharmacol*. 2013 May;27(5):424–34.
47. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause*. 2020 May;27(5):498.
48. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause*. 2023 Mar;30(3):239.
49. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;2004(4):CD002978.
50. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, et al. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4021–8.
51. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975–4011.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS): i vantaggi dell'utilizzo dell'estradiolo e del progesterone bioidentico

Martina Foschi, Giulia Groccia, Maria Laura Rusce, Valeria Vescovi, Benedetta Righi, Claudia Aio, Alessandra Sponzilli, Veronica Setti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La terapia ormonale sostitutiva (TOS) rappresenta oggi il trattamento più ottimale per affrontare e minimizzare i sintomi della transizione menopausale. La TOS è la combinazione di estradiolo o estrogeni coniugati equini (CEE) con dei progestinici o con il progesterone micronizzato. La disponibilità di progestinici diversi ma tutti di sintesi permette di avere effetti endometriali ottimali ma non sempre sono adeguati per le azioni su altri distretti. Al contrario la disponibilità del progesterone naturale ha invece permesso di migliorare gli effetti terapeutici della TOS in quanto l'organismo riconosce nel componente micronizzato una molecola "bio identica" e quindi uguale a quella che originava dall'ovaio.

Questa review si propone quindi di valutare i vantaggi dell'uso di componenti bio equivalenti come E2 e progesterone micronizzato nella TOS rispetto alle combinazioni con E2 o CEE e progestinici di sintesi.

{ENG} Hormonal Replacement Therapy (HRT) is nowadays the most appropriate treatment to face and minimize menopausal symptoms. HRT is made by the combination of estradiol or conjugated equine estrogens (CEE) with progestins or micronized progesterone. The availability of various synthetic progestins grants to have optimal effects on the endometrium but not always they are adequately acting on other districts. On the contrary the chance to have the availability of natural progesterone as micronized preparation permits to have better therapeutic effects of HRT on menopausal symptoms since female biology recognises a such progesterone as a bio-identical compound, similar to what previously secreted by the ovaries.

This review aims to sustain the positive effects induced by the use of HRT based on bio-identical compounds such as estradiol and micronized progesterone in comparison with the combination of estradiol or CEE with progestins.

INTRODUZIONE

Nell'ultimo secolo, l'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato che le donne trascorrono circa un terzo della loro vita in menopausa. Sebbene, nella maggior parte dei casi, si tratti di un processo fisiologico, ciò ha reso sempre più necessario l'introduzione di nuove strategie terapeutiche volte a migliorare l'invecchiamento in condizioni di buona salute, definito come una ridotta probabilità di ammalarsi, mantenendo buone abilità cognitive e fisiche e una partecipazione attiva alla vita sociale.

La menopausa è una condizione programmata dall'organismo e inizia in media intorno ai 50 anni e viene definita come l'assenza della mestruazione per un periodo pari almeno di 12 mesi. Si manifesta con diversi sintomi, iniziali e a medio termine, oltre che con una serie di condizioni biologiche a insorgenza tardiva che sono correlate proprio alla carenza ormonale prolungata. Tra le manifestazioni precoci troviamo vampate di calore, atrofia vulvo-vaginale, disfunzioni sessuali, alterazioni dell'umore e disturbi d'ansia. Solo più tardivamente insorgono sintomi quali incontinenza genito-urinaria, sindrome metabolica, osteopenia/osteoporosi, alterazioni cognitive e demenza. Fig. 1. Questi sono in qualche modo dipendenti dall'ipoestro-

genismo, legato alla ridotta funzione ovarica, ma anche dall'alterazione di neurotrasmettitori centrali, la cui sintesi è molto dipendente dall'azione estrogenica su neuroni e sulle cellule gliali (1).

La terapia ormonale della menopausa (TOS) con soli estrogeni in donne isterectomizzate, o in combinazione con un progestinico in donne con apparato genitale integro, è ampiamente utilizzata per prevenire o trattare tali sintomi (2). Gli estrogeni svolgono l'azione attiva nel contrastare le problematiche sintomatologiche e cliniche della menopausa, in quanto vanno a compensare l'ipoestrogenismo dovuto all'esaurimento della funzione ovarica. I più frequentemente prescritti sono l'estradiolo (E2) e gli estrogeni equini coniugati (CEE). In futuro ormai prossimo ci sarà l'introduzione anche dell'Estetrolo (E4), attualmente usato nella contraccezione in combinazione con il drospirenone (DRSP). L'E4 è un estrogeno naturale prodotto dal fegato fetale umano durante tutta la gravidanza che, a differenza del 17- β -estradiolo o dall'etinilestradiolo, rappresenta un estrogeno nativo con azione selettiva nei tessuti (NEST), che possiede quindi sia effetti estrogenici agonisti che antagonisti in tessuti diversi. (3)

In genere per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) si utiliz-

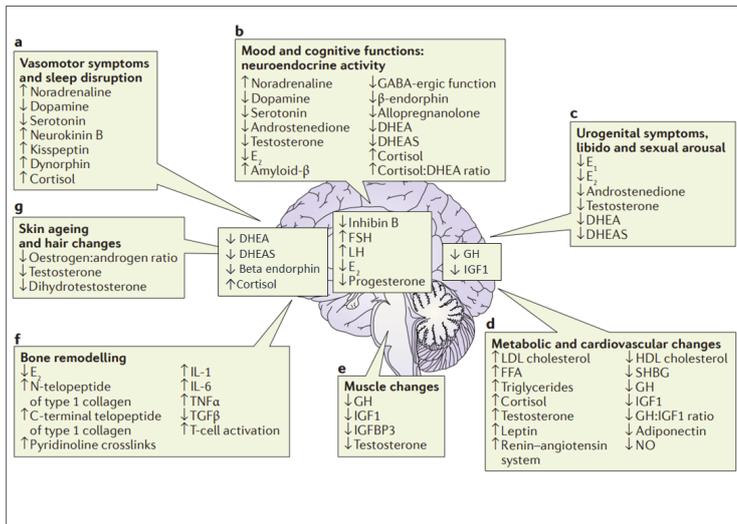


Figura 1: I cambiamenti che avvengono durante la transizione menopausale sono innescati dai cambiamenti della funzione ipotalamo-ipofisi-gonadi che con effetto domino alterano e condizionano le funzioni di altre aree del cervello e di altri organi. (modificato da ref 1)

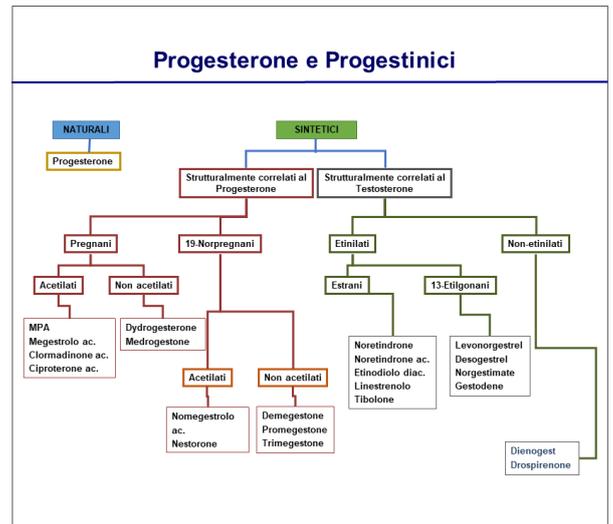


Figura 2: Classificazione del progesterone e dei progestinici in base all'origine (modificata da ref 5).

za l'estrogeno combinato ad un progestinico per la protezione endometriale dal rischio eventuale di iperplasia e di sviluppo del carcinoma dell'endometrio, ma anche per controllare il sanguinamento mestruale ed evitare i sanguinamenti anomali (4). Tra i progestinici comunemente utilizzati nella TOS troviamo il progesterone micronizzato che è il "bioidentico" per eccellenza. E' di fatto il progesterone naturale (P4), del tutto simile a quello prodotto dall'organismo, al contrario dei progestinici sintetici, che presentano tra di loro molte differenze legate alla struttura chimica, la farmacodinamica, il metabolismo, la farmacocinetica e la potenza d'azione (5). I progestinici di sintesi possono avere differenti origini (Figura 2) e la loro diversa struttura influenza l'attività per il recettore del Progesterone ma anche per altri recettori steroidei, come il recettore per gli androgeni, per gli estrogeni e per i mineralcorticoidi, inducendo effetti biologici molto diversi da quelli del Progesterone naturale (6) (Figura 3):

- » Derivati del Progesterone non hanno effetti androgenici, mostrano un effetto minimo o nullo su importanti parametri metabolici quali il profilo lipidico, nessuna influenza significativa sull'affinità di legame di SHBG; presentano proprietà antiandrogeniche, a seconda della molecola usata (6);
- » Derivati del Testosterone, invece, si distinguono per una buona biodisponibilità orale, un forte effetto progestinico sull'endometrio, un'adeguata stabilizzazione del ciclo e la presenza di variabili effetti sistemici androgenici (6);
- » Derivati dello Spironolattone, soprattutto il Drospirenone, hanno un effetto anti-mineralcorticoide ed ipotensivo, tramite l'azione di blocco sull'effetto dell'angiotensinogeno che porta ad un aumento dell'escrezione di sodio e di acqua. Questo progestinico può rappresentare una prima scelta per le donne con ipertensione borderline e/o con tendenza alla ritenzione idrica (6).

La scelta del tipo di terapia deve quindi tener conto dell'azione del progestinico contenuto in essa e degli eventuali effetti in organi target extra-gonadici, al fine di rendere la terapia quan-

to più possibile "mirata" sulle problematiche presentate dalla paziente.

Con la pubblicazione dei risultati dello studio della Women's Health Initiative (WHI), che si fondava sull'uso della terapia ormonale sostitutiva con CEE e MPA, che in Italia ad oggi non viene più utilizzato nella terapia della menopausa, sono state sollevate preoccupazioni riguardo la sicurezza della TOS (7, 8), tanto che molte donne ne hanno interrotto l'utilizzo e per la medesima ragione, molte donne in menopausa non si sentono sicure ad assumere la TOS (9).

Negli ultimi anni stanno aumentando gli studi relativi all'utilizzo di ormoni bioidentici nella TOS che evidenziano quanto questi farmaci, rispetto agli equivalenti sintetici, siano più efficaci ed associati a rischi più bassi di cancro al seno e malattie cardiovascolari. (10) I pazienti riportano una maggiore soddisfazione con le terapie ormonali sostitutive (TOS) che contengono progesterone rispetto a quelle con progestinico sintetico (11).

Tuttavia pur essendo necessari ulteriori studi controllati randomizzati per chiarire meglio queste differenze, questo articolo vuole riassumere i dati clinici provenienti dalla letteratura che confrontano direttamente gli effetti dell'estradiolo orale (E2) rispetto agli estrogeni equini coniugati (CEE) e del progesterone naturale (P4) rispetto ai progestinici sintetici sulla sicurezza valutando gli effetti sullo spessore endometriale, sulla tromboembolia venosa (TVE), sulle malattie cardiovascolari (MCV), sul rischio del carcinoma mammario, sulla sfera cognitiva, sulla protezione ossea, e sulla qualità della vita (QOL)

SPESSORE ENDOMETRIALE, IPERPLASIA E CANCRO DELL'ENDOMETRIO

Come precedentemente menzionato, l'effetto incontrastato degli estrogeni a livello endometriale può generare iperplasia endometriale in una donna con utero intatto quindi è necessario associare progestinici per la protezione endometriale (12). Alcuni punti che devono essere considerati nell'uso dei progestinici per la protezione endometriale nella TOS sono la tipologia, la durata e la dose del progestinico, che a loro volta

Progesteronico	Effetti					
	Progesteronico	Antiestrogenico	Antiandrogenico	Androgenico	Glucocorticoide	Antimineral corticoide
Progesterone	+	+	(+)	-	(+)	+
Dienogest	+	+	+	-	-	-
Drospirenone	+	+	+	-	-	+
Nomegestrolo acetato	+	+	(+)	-	-	-
	+ effetto positivo	(+) effetto debolmente positivo	- nessun effetto			

Figura 3. Effetti del progesterone e dei progestinici.

dipendono dalla potenza individuale di ciascun progestinico. La durata dei giorni di assunzione del progestinico è stata stimata essere di almeno 10-14 giorni al mese, a seconda della durata degli estrogeni (13). La dose di progestinico nella terapia ormonale sostitutiva richiesta per evitare il rischio di iperplasia dipende dalla sua potenza e alcuni autori hanno concluso che i derivati del 19-norpregnenolone hanno una potenza maggiore, seguiti da MPA, diidrogesterone e progesterone micronizzato (14).

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) viene in genere prescritta in maniera sequenziale, mentre il trattamento combinato continuo viene offerto alle donne che non desideravano sanguinare. Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento combinato continuo offre una protezione endometriale superiore rispetto al trattamento sequenziale (13).

Per quanto concerne la differenza tra l'impiego di progesterone micronizzato e progestinici e tra le diverse tipologie di progestinici questa è stata valutata in differenti studi.

Lo studio REPLENISH ha dimostrato la protezione dell'endometrio da terapia ormonale sostitutiva con una singola compressa giornaliera contenente estradiolo e progesterone al dosaggio di 50 o 100 mg utilizzata in continuo. Dopo un anno di utilizzo l'incidenza di iperplasia endometriale era inferiore all'1%, dimostrandone la protezione endometriale, come definita dalla Food and Drug Administration (15).

Uno studio europeo del 2010 ha invece riportato una percentuale simile di aumento dello spessore endometriale al di sopra dei 5 mm in donne che nella terapia ormonale sostitutiva associavano all'estradiolo 100 mg di progesterone o 4 mg di MPA (16). Comunque un risultato non certo peggiore dei progestinici di sintesi.

Anche altri studi randomizzati, tra cui lo studio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) (17), hanno dimostrato che l'aggiunta di 200 mg di progesterone agli estrogeni contenuti nella terapia ormonale sostitutiva contrasta in modo simile gli effetti degli estrogeni sullo spessore endometriale, sull'iperplasia e sul carcinoma endometriale rispetto ai progestinici (10 mg di medrossiprogesterone acetato, 10 mg di diidrogesterone, 5 mg di nomegestrolo acetato, 10 mg di clormadinone acetato) (17), (18), (19), (20).

SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

Strettamente correlato al controllo della terapia ormonale sull'endometrio è il sanguinamento indotto da tale trattamento. È noto che la terapia sostitutiva orale fornisce un migliore controllo del sanguinamento rispetto alla transdermica ed il profilo di sanguinamento tende a migliorare nel tempo. Il sanguinamento uterino inizia a diminuire dopo due o tre cicli di utilizzo ed il numero di donne che rimangono amenorroiche aumenta gradualmente nel tempo (14). Il sanguinamento è,

inoltre, meno frequente nelle donne in postmenopausa rispetto a quelle in perimenopausa (21) ed i tassi cumulativi di amenorrea sono generalmente più alti nelle donne più lontane dall'insorgenza della menopausa rispetto a quelle più vicine (22).

Per quanto riguarda le differenze di profilo di sanguinamento tra l'impiego di progesterone micronizzato e progestinici e tra le diverse tipologie di progestinici questa è stata valutata in differenti studi.

Due studi randomizzati hanno dimostrato che le donne che assumevano ciclicamente 200 mg di progesterone con estrogeni coniugati equini (0,625 mg) avevano meno giorni di sanguinamento (23) (24), avevano un flusso mestruale minore (22,24), e la percentuale di pazienti amenorroiche era maggiore (23) rispetto all'uso di MPA (5 mg).

Altri due studi randomizzati, invece, hanno dimostrato che quando il progesterone (200 mg, ciclico) veniva utilizzato con E2 transdermico (50 µg), si verificavano sanguinamenti irregolari più frequentemente rispetto all'uso di MPA ciclico (10 mg) (20), nomegestrolo acetato (5 mg) (20), diidrogesterone (10 mg) (20), o CMA (10 mg) (18). Per quanto riguarda tassi di amenorrea erano del 37,1% con P4 e dell'11,9% con CMA in uno studio (18), mentre la percentuale di pazienti amenorroiche era simile tra tutti i progestinici nell'altro studio (20).

Una revisione sistematica della letteratura del 2020 ha confermato che la terapia con 1 mg/100 mg di E2/P4 orale è associata a un migliore profilo di sanguinamento rispetto alla maggior parte delle altre formulazioni orali o transdermiche contenenti progestinici sintetici (14).

Sebbene il meccanismo alla base di questo diverso pattern di sanguinamento sia ancora poco chiaro, è stato suggerito che alcuni progestinici inducano cambiamenti nella struttura della microvascolarizzazione endometriale causando sanguinamento (25). Alcuni studi in vitro hanno, inoltre, evidenziato un minor impatto sul delicato rapporto tra fattori angiogenici/anti-angiogenici nelle ghiandole endometriali e nello stroma del progesterone rispetto ai progestinici (26), (27).

ESITI CARDIOVASCOLARI E TROMBOTICI TEV e fattori della coagulazione

La via di somministrazione degli estrogeni e il tipo di progestinico abbinato sono entrambi importanti determinanti del rischio trombotico tra le donne in postmenopausa che impiegano la terapia ormonale sostitutiva.

Una metanalisi sull'argomento ha evidenziato che, pur con differenze a seconda degli studi considerati, nel complesso il rischio di TEV è aumentato di circa 2 volte nelle donne che per la TOS utilizzano estrogeni per via orale ma non in quelle che utilizzano la via transdermica. (28)

Nella valutazione degli effetti dei progestinici sulla TEV, tre grandi studi osservazionali, l'ESTHER, l'E3N e il MEVE

hanno riscontrato un aumento del rischio di TEV con la terapia ormonale sostitutiva con derivati del norpregnano ma non con derivati del P4 o del pregnano (29), (30), (31).

Uno studio di coorte retrospettivo pubblicato nel 2023 ha confermato un rischio di TEV inferiore nelle donne che utilizzano E2/P4 rispetto a CEE/MPA (32).

I dati sull'impatto sui fattori della coagulazione dell'estradiolo transdermico più diversi progestinici sono coerenti con i dati clinici sul rischio di TEV (33), (34). Uno studio francese ha scoperto che i progestinici derivati del norpregnano erano associati ad una minore sensibilità alla proteina C attivata (APC) e a concentrazioni ematiche più elevate di protrombina (33) mentre un altro trial ha evidenziato che i progestinici aumentano la produzione di trombina (34). Non sono stati osservati cambiamenti significativi su nessuno di tali parametri con l'impiego di progesterone micronizzato in entrambi gli studi (33), (34).

Lipidi

La terapia ormonale sostitutiva presenta anche un importante effetto sul metabolismo lipidico. Diversi studi, tra cui l'HERS (35) ed il WHI (36) hanno dimostrato che la TOS provoca un aumento dei livelli di trigliceridi ma d'altra parte determina una notevole riduzione del colesterolo totale e di quello LDL, aumentando parallelamente il colesterolo HDL. Il rapporto tra il colesterolo LDL e quello HDL nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva si riduce, diventando anti-aterosclerotico. Gli elevati livelli di HDL sono, inoltre, in grado di antagonizzare l'innalzamento dei trigliceridi, annullandone l'effetto negativo. La terapia ormonale nel complesso riduce quindi il rischio di aterosclerosi sulla base del quadro lipidico (35) (36).

Sono state evidenziate tuttavia differenze in base alla tipologia di progestinico impiegato. Quattro studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso di progesterone naturale non presenta effetti lipidici avversi nelle donne in postmenopausa.

Nello studio PEPI è emerso che le donne che utilizzavano CEE/P4 ciclico avevano livelli di colesterolo HDL simili a quelli di coloro che utilizzavano solo CEE, ma significativamente più alti rispetto a chi impiegava CEE/MPA ciclico o in regime continuo; tutti i regimi hanno ridotto i valori LDL e aumentato i trigliceridi rispetto al placebo (17). Allo stesso modo, un altro studio ha riportato un aumento significativo di colesterolo HDL e riduzione di colesterolo LDL con l'impiego di CEE quando combinato con P4 (100 mg) o DYD (10 mg); mentre i trigliceridi sono aumentati significativamente solo con DYD (37).

In un altro studio che utilizzava E2V, i livelli di colesterolo HDL sono rimasti invariati nell'associazione con il P4 mentre sono diminuiti significativamente con il MPA, i trigliceridi, invece, non sono cambiati con nessuno dei due regimi (16).

Infine, uno studio su E2 transdermico più P4 o CMA ha rivelato un impatto minimo di entrambi sul colesterolo totale e sui trigliceridi (18).

Patologie cardiovascolari (CVD)

La terapia ormonale sostitutiva con formulazione transdermica o orale con progestinici non androgenici ha un impatto positivo sul metabolismo gluco-insulinemico, sul metabolismo

lipidico e sulla pressione arteriosa, quindi sui determinanti dell'aterosclerosi. L'aterosclerosi è una condizione, insieme ad uno stato di ipercoagulabilità, alla base del rischio di sviluppo dell'infarto miocardico e dell'ictus ischemico, patologie sulle quali la TOS svolge un effetto protettivo, determinando una riduzione della mortalità per tali condizioni. È stato dimostrato da una metanalisi di tutti gli studi presenti in letteratura pubblicata nel 2023 che la terapia ormonale sostitutiva se assunta a lungo termine, per più di dieci anni, riduce la mortalità del 30% e la mortalità per patologie coronariche del 50%, mentre se somministrata tardivamente questo impatto positivo è assente ma non è negativo. (38)

Da questa metanalisi è emerso, invece, come la TOS aumenti un minimo il rischio di trombosi venosa profonda. Per ovviare a tale problema è possibile utilizzare la formulazione transdermica poiché il rischio di trombosi deriva dall'impatto che l'estrogeno assunto per via orale ha a livello epatico, con aumento dell'angiotensinogeno e alterazione dei fattori della coagulazione. Questo effetto è assente nel caso della terapia ormonale sostitutiva somministrata per via transdermica. (38)

Questa differenza di effetto protrombotico tra la formulazione orale e la formulazione transdermica è stata confermata anche nello studio ESTHER, pubblicato nel 2005, da cui si evince come sia in presenza di mutazioni di fattori della coagulazione sia in loro assenza il rischio protrombotico associato alla terapia transdermica è molto minore rispetto alla formulazione orale, paragonabile al rischio in assenza di terapia. (39)

Per quanto riguarda le differenze in base alla tipologia di progestinico impiegato uno studio comparativo caso-controllo ha mostrato che le utilizzatrici di estradiolo più derivati del norpregnano avevano un rischio aumentato di ictus ischemico, assente nelle pazienti che facevano uso di estradiolo più progesterone, derivati del pregnano o derivati del nortestosterone (40)

Tumore della mammella

Il cancro al seno è la principale ragione per cui le donne decidono di non iniziare o di interrompere la terapia ormonale sostitutiva. Questo perché i media hanno dato un'enorme risonanza al lieve aumento del rischio osservato nel braccio combinato estrogeno-progestinico (CEE/MPA) dello studio WHI, con conseguenze negative sull'opinione pubblica (41). Gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) contenente estrogeni bioidentici (E2) o estrogeni equini coniugati (CEE) sulla mammella sono stati confrontati in diversi studi osservazionali (42-47), senza una chiara e univoca differenza tra le utilizzatrici di CEE e E2.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato un rischio ridotto di cancro mammario con l'utilizzo di E2 o CEE da sola (45), mentre uno studio più recente non ha trovato alcuna associazione tra TOS contenenti E2 o CEE e il rischio di carcinoma (47).

A partire dagli anni '80 è stata molto pubblicizzata l'ipotesi secondo la quale il rischio tumorale indotto dagli estrogeni è accentuato in modo rilevante dal progesterone, come conseguenza delle azioni che questo fisiologicamente svolge sul tessuto mammario (48). Questa ipotesi si basava fondamentalmente sui risultati di studi che hanno valutato la proliferazione cellulare nelle varie fasi del ciclo mestruale e sull'interpretazione di osservazioni epidemiologiche sull'incidenza del cancro mammario in rapporto alle irregolarità del ciclo mestruale, ed

PROGESTINICI
Alcuni progestinici differiscono dal progesterone naturale per varie attività endocrine-metaboliche che possono influenzare il rischio di cancro della mammella
1. Azione estrogenica diretta o tramite metaboliti (i 19-nortestosterone derivati)
2. Influenza sugli enzimi che riducono l'estrone ed estradiolo nel tessuto tumorale (forse MAP)
3. Azioni metaboliche, sulla sensibilità all'insulina, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche MAP)
4. Azioni epatocellulari, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche il MAP): a. Aumento dei livelli e dell'attività dell'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) b. Riduzione della Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)
5. Proprietà di legarsi all'SHBG, con ulteriore riduzione della sua capacità di legame nei confronti dell'estradiolo (i 19-nortestosterone derivati)

Figura 4. Progesterone, progestinici e rischio di cancro mammario nella terapia ormonale sostitutiva.

è stata poi considerata rinforzata dai dati relativi alla TOS. In realtà, gli studi epidemiologici basati su un prelievo di sangue in fase luteinica indicano che una buona produzione di progesterone in donne in pre-menopausa esprima addirittura una condizione di protezione rispetto alla successiva comparsa di carcinoma mammario (49). Quindi, la mancanza di un aumento del rischio a seguito dell'aggiunta all'estrogeno di progesterone naturale nell'ambito della TOS, quale è stata rilevata dallo studio E3N (49), è biologicamente plausibile. È probabile che l'aumento del rischio osservato in altri studi sia principalmente attribuibile a caratteristiche specifiche dei progestinici sintetici utilizzati nei Paesi in cui sono stati condotti gli studi (Figura 4). Questi progestinici, infatti, mostrano azioni non-simili al progesterone endogeno che possono intensificare lo stimolo proliferativo esercitato dagli estrogeni sulle cellule mammarie e sulle cellule tumorali sensibili agli estrogeni (49).

Confrontando le pazienti in TOS rispetto a chi non ne ha mai fatto uso, i dati evidenziavano un aumento del rischio di carcinoma mammario sia nei gruppi con P4/DYD sia in quelli con altri progestinici. Al contrario, valutando il rischio tra le pazienti che in passato avevano fatto uso di terapie ormonali, rispetto a chi non aveva mai utilizzato, è stato osservato un aumento del rischio associato all'uso precedente di estrogeni e progestinici, ma non con l'uso combinato di estrogeni e P4/DYD (49).

Valutando invece la relazione tra TOS e sottotipo di carcinoma mammario, si è visto che vi era un rischio aumentato di insorgenza di tumori mammari del sottotipo lobulare, associato all'uso di CEE/Dydrogesterone (DYD) e di tutti i sottotipi analizzati con l'uso di E2/CEE in combinazione con altri progestinici, mentre la combinazione di E2 e progesterone naturale (P4) presentava un effetto neutro nella selezione del sottotipo di cancro al seno (duttale o lobulare). (51).

Infine, due meta-analisi hanno mostrato risultati coerenti con gli studi osservazionali: l'uso di P4 è associato a un rischio inferiore di cancro al seno rispetto all'uso di altri progestinici (52, 53).

Protezione ossea

L'osteoporosi post-menopausale è la più frequente forma di osteoporosi primitiva. Secondo i risultati dello studio National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) (55), il 7,2% delle 200.160 donne analizzate in postmenopausa soffriva di osteoporosi non diagnosticata, associata a fratture ossee. Il deficit estrogenico correlato alla menopausa, può determinare un'accelerazione della perdita di massa ossea trabecolare, responsabile di fratture da fragilità, a carico soprattutto delle vertebre e

del radio distale. (56). Le fratture ossee dovute alla carenza di estrogeni causano disabilità in circa i due terzi delle donne e aumentano del 20% il rischio di mortalità nell'anno successivo alla diagnosi (57).

Gli estrogeni sono ormoni chiave nella regolazione del metabolismo osseo. La loro principale azione si manifesta attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, la promozione dell'attività osteoblastica e la regolazione dei fattori di crescita, come il RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), che svolge un ruolo cruciale nella differenziazione degli osteoclasti (58). Sebbene i progestinici non siano altrettanto efficaci quanto gli estrogeni nell'aumentare la BMD, la letteratura indica che la protezione ossea è amplificata nelle donne che assumono terapie ormonali combinate.

La somministrazione di estrogeni, sia da soli che in combinazione con progestinici, attraverso diverse vie è attualmente il metodo più accettato per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa, che non presentano controindicazioni alla TOS (59).

Una revisione sistematica e una meta-analisi di 28 studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che la TOS basata sia sul trattamento con E2 che con CEE riduce il rischio di fratture ossee rispetto al placebo, con una riduzione significativamente maggiore utilizzando l'E2 rispetto al CEE (60).

I confronti diretti tra TOS contenenti P4 e altri progestinici per quanto riguarda la densità minerale ossea (BMD), non hanno evidenziato differenze significative. Nello studio PEPI, l'analisi ha evidenziato che l'uso di CEE in associazione a P4 o MPA ha aumentato significativamente la BMD spinale e dell'anca rispetto al basale entro 3 anni, contrariamente al calo osservato con il placebo. Inoltre, è stato rilevato che CEE con MPA in continuo era significativamente migliore rispetto all'uso ciclico di MPA/P4 per la densità spinale (BMD) (17). Tre studi randomizzati controllati hanno rilevato un miglioramento della BMD e del metabolismo osseo senza differenze tra i gruppi che utilizzavano E2 transdermico in combinazione con P4 in continua o MPA, o CEE orale ciclico in combinazione con P4 o DYD (61)(62)(63).

In sintesi, la TOS contenente E2 e P4 è efficace nel migliorare la salute ossea e la densità minerale ossea, riducendo il rischio di fratture, con risultati simili rispetto ad altre formulazioni di TOS.

TOS e decadimento cognitivo

Il declino cognitivo soggettivo, come conseguenza della ridotta produzione degli ormoni gonadici, è una delle problemati-

che più frequentemente segnalate tra le donne che entrano in menopausa, che coinvolge in particolare la memoria di lavoro, l'attenzione, la velocità di elaborazione e la memoria verbale, con una prevalenza stimata tra il 44% e il 62% negli studi di popolazione (64)(65). Le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano modificazioni funzionali e disturbi correlati al sistema limbico, come ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer. L'incidenza del Deterioramento Cognitivo Lieve è stata pari al 4,5% in 6.376 donne postmenopausali valutate per 5,4 anni nello studio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (66), ma il rapporto tra MCI e fattori menopausali è ancora poco studiato.

Gli estrogeni sembrano svolgere un ruolo neuroprotettivo grazie a diversi meccanismi tra cui i principali sono: la modulazione dei neurotrasmettitori, della sintesi e attività dei neurosteroidi (67)(68) e della crescita neuronale e della plasticità sinaptica (69); la riduzione dell'apoptosi cellulare (70); le proprietà antiossidanti e di reclutamento vascolare (71); la riduzione della formazione di β -amiloide (72).

Le evidenze sui biomarkers della Demenza di Alzheimer (AD) nelle donne di mezza età hanno rafforzato l'ipotesi secondo cui la diminuzione dei livelli di estrogeni durante la transizione menopausale spiegherebbe il declino cognitivo già durante la perimenopausa e il maggiore rischio di demenza associato al sesso femminile, di ben 9 volte superiore rispetto all'uomo.

I dati epidemiologici sugli effetti neuroprotettivi della terapia a base di estrogeni sono stati analizzati da LeBlanc et al. (72): donne sintomatiche in menopausa in terapia ormonale sostitutiva mostrano un miglioramento delle capacità mnemoniche, vigilanza, capacità di ragionamento ed eloquio fluente. La stessa metanalisi svolta con studi osservazionali su TOS e funzioni cognitive, suggerisce una significativa riduzione nel rischio di malattia di Alzheimer nelle donne che ne hanno fatto uso (73). L'evidenza più forte tra l'associazione della terapia ormonale e l'incidenza di Alzheimer deriva da due studi di coorte: il Manhattan Study of Aging e il Baltimore Longitudinal Study of Aging (74, 75), che riportano una significativa riduzione del rischio di malattia di Alzheimer in donne in terapia estrogenica. Analisi su dati osservazionali del Cache County Study indicano una riduzione del rischio di malattia di Alzheimer nelle donne che hanno assunto in passato TOS dai 3 ai 10 anni e addirittura dimostrava che la differenza di rischio tra i due sessi scompariva nelle donne che avevo fatto uso di TOS per più di 10 anni (76).

Confrontando i diversi tipi di estrogeni sugli esiti cognitivi, molti studi osservazionali e meta-analisi hanno mostrato generalmente risultati migliori con E2 rispetto a CEE.

Una meta-analisi di 36 studi controllati randomizzati ha suggerito che la sfera cognitiva tendeva ($p = 0,1$) ad essere leggermente peggiore con CEE rispetto a E2 (77). Infine, analizzando i dati relativi a donne postmenopausali a rischio di demenza o malattia di Alzheimer, in TOS per almeno un anno, hanno mostrato migliori esiti cognitivi con l'E2 rispetto a CEE (78,79,80), con performance significativamente migliori nella memoria verbale (78,79) e un livello significativamente più alto di metabolismo cerebrale rispetto alle utilizzatrici di

CEE (78).

Anche il progesterone, grazie all'azione dagli estrogeni che ne sensibilizzano la captazione a livello di particolari aree del SNC, regola moltissime funzioni neuropsicologiche e neuroprotettive della donna. L'azione del Progesterone è mediata sia da recettori nucleari (PR), di cui PR-A e PR-B sono le isoforme più rappresentate, sia da recettori di membrana (81). Nel SNC sono presenti entrambe le isoforme, e sono localizzate soprattutto a livello di corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, cervelletto, locus coeruleus e cellule gliali, sottolineando il coinvolgimento del Progesterone nei processi che regolano le funzioni cognitive, il tono dell'umore e la memoria (82). I progestinici regolano la produzione, il rilascio ed il metabolismo di molti neurotrasmettitori e dei loro recettori, interagiscono con recettori di membrana che regolano il tono oppioidergico, catecolaminergico, serotoninergico e GABAergico, con effetti: ansiolitici, sedativi, analgesici e anticonvulsivanti (82).

I progestinici in uso, a differenza del progesterone bioidentico che si comporta come il progesterone endogeno, non hanno lo stesso impatto a livello del SNC, e questo dipende anche dalla loro capacità di convertirsi in allopregnenolone, metabolita che agisce legandosi ai recettori del GABA:

- » i derivati del 19-Nortestosterone, hanno un potere più basso nell'aumentare i livelli di Allopregnenolone, in quanto non vengono metabolizzati completamente in Progesterone e conseguentemente in Allopregnenolone (82).
- » il Drospirenone sembra non avere effetto sulla produzione di Allopregnenolone, né a livello cerebrale né a livello sierico, mostrando un'azione neurometabolica neutrale (83).
- » il Diidrogesterone incrementa la concentrazione di Allopregnenolone in modo dose-dipendente nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo (84).

La maggior parte delle conoscenze scientifiche relative al ruolo del progesterone sul SNC, derivano ancora da studi in vivo su animali e, anche se si presuppone una forte correlazione tra il modello umano e murino, nell'uomo i meccanismi sottostanti rimangono ancora poco chiari.

Alcuni studi relativi all'utilizzo di P4 rispetto ad altri progestinici nella funzione cognitiva, hanno suggerito un profilo migliore con l'utilizzo di P4 (85).

Qualità della vita (QoL)

I sintomi che maggiormente impattano sulla qualità della vita delle donne in transizione menopausale sono prevalentemente vasomotori ma comprendono anche problemi legati al sonno, alla concentrazione e all'astenia (86). Questi sintomi sono disturbi legati al sistema nervoso centrale (SNC) e spesso si manifestano in gruppo (87). Essi possono interferire sia con le prestazioni quotidiane sia con il benessere sul luogo di lavoro e in ambito domestico.

La terapia ormonale, come emerge da quanto discusso finora, rappresenta il trattamento più efficace per alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita e questo vale per la maggior parte delle formulazioni di estrogeni-progestinici, sia orali che transdermici (88,89).

Le donne con sintomi severi sono quelle che mostrano i maggiori miglioramenti nella qualità della vita, in quanto sono

spinte più precocemente ad iniziare la terapia ormonale sostitutiva (90). I dati dello studio WHI, d'altro canto, non hanno evidenziato benefici significativi in termini di risultati sulla qualità della vita legata alla salute in un sottogruppo di donne di età compresa tra i 50 e i 54 anni con sintomi vasomotori moderati o severi trattati con CEE, da sola o in combinazione con MPA (91). Tuttavia, è importante sottolineare che molte scale utilizzate nelle ricerche svolte indagavano prevalentemente i sintomi in sé per sé e non come questi possano impattare sulla qualità della vita. Nuove scale, come la scala Utian QOL, sviluppata esplicitamente per lo studio del senso di benessere nelle donne, distinto dai sintomi della menopausa, potrebbero evidenziare miglioramenti nella qualità della vita anche in donne senza sintomatologia climaterica (92).

Nel complesso, gli studi analizzati hanno dimostrato esiti simili tra le diverse formulazioni di TOS per sintomi vasomotori e per peso corporeo e composizione corporea. Tuttavia, evidenze ancora troppo limitate, suggeriscono che il P4 potrebbe offrire una qualità della vita e un sonno migliori rispetto ad altri progestinici.

CONCLUSIONI

Da quanto discusso finora, emerge che la TOS contenente E2 e/o P4 è generalmente una scelta terapeutica sicura ed efficace. Presenta un profilo di sicurezza simile e talvolta migliore rispetto alle terapie contenenti CEE o progestinici di sintesi, sia per la gestione dei sintomi della menopausa sia per la salute ossea, con una tollerabilità superiore.

La maggior parte degli studi ha rilevato rischi inferiori di carcinoma mammario, di tromboembolismo venoso (VTE), di eventi cardiovascolari e di minore alterazione dei parametri cognitivi per TOS composte da E2 o P4, in confronto a quelle basate su CEE o altri progestinici.

L'uso combinato di progestinici con estrogeni è indicato nelle donne postmenopausali con utero per la protezione endometriale (2). Sebbene una revisione sistematica abbia riportato un rischio aumentato di cancro endometriale con TOS contenenti P4 (93), principalmente basandosi su studi osservazionali, gli studi controllati randomizzati hanno dimostrato che il P4 previene l'iperplasia endometriale e offre una protezione endometriale simile rispetto ai progestinici, quando utilizzato nella dose adeguata (17, 18).

L'ultimo studio fase 3, randomizzato e controllato con placebo, REPLENISH, ha dimostrato infatti un'adeguata protezione endometriale con il P4 quando utilizzato in combinazione con E2 per il controllo dei sintomi della menopausa (15).

Le evidenze attuali supportano che le TOS contenenti E2 e/o P4 rappresentano un'opzione terapeutica sicura ed efficace, con un profilo di sicurezza simile o migliori rispetto a CEE o progestinici in termini di sintomi menopausali, salute ossea, rischio cardiovascolare e cancro al seno. La combinazione con P4 mostra vantaggi anche in termini di qualità della vita e del sonno. Le analisi su questo argomento richiedono, tuttavia, ulteriori studi per stabilire l'effetto specifico di ciascun approccio in vari sottogruppi di donne.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199-215.
2. The NAMS Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2022;29(7):767-794.
3. Battipaglia C, Feliciello L, Genazzani AD, Facchinetti F, Grandi G. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023 Dec;19(12):871-879. doi: 10.1080/17425255.2023.2279752. Epub 2024 Jan 12. PMID: 37942662.
4. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2014; 142: 48-51.
5. Stanczyk F-Z. All progestins are not created equal *Steroid.* 2003; 68: 879-890.
6. Nilsen J, Brinton R-D. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10506-10511.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
8. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
9. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA.* 2004;291(1):47-53.
10. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Deborah Moskowitz. PMID: 17217322
11. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgrad Med.* 2009 Jan;121(1):73-85. doi: 10.3810/pgm.2009.01.1949. PMID: 19179815.
12. L.A. Mattsson, et al. A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen *Climacteric*, 7 (1) (2004), pp. 59-69
13. P.R. Koninckx, J.M. Lauweryns, F.J. Cornillie Endometrial effects during hormone replacement therapy with a sequential oestradiol valerate/cyproterone acetate preparation *Maturitas*, 16 (2) (1993), pp. 97-110

14. Pickar, J. H., Archer, D. F., Goldstein, S. R., Kagan, R., Bernick, B., & Mirkin, S. (2020). Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review. *Climacteric*, 23(6), 550–558. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1806816>.
15. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17 β -estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:161-170.
16. Gao L, Zheng T, Xue W, et al. Efficacy and safety evaluation of *Cimicifuga foetida* extract in menopausal women. *Climacteric*. 2018;21(1):69–74
17. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996;275(5):370–375.
18. Pelissier C, Maroni M, Yaneva H, et al. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. *Maturitas*. 2001;40(1):85–94
19. Jondet M, Maroni M, Yaneva H, et al. Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas*. 2002;41(2):115–121.
20. Di Carlo C, Sammartino A, Di Spiezio SA, et al. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. *Menopause*. 2005;12(5):520–525
21. Von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas* 2002;43:265–75
22. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080–7.
23. Ryan N, Rosner A. Quality of life and costs associated with micronized progesterone and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women. *Clin Ther*. 2001;23(7):1099–1115.
24. Cummings JA, Brizendine L. Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women. *Menopause*. 2002;9(4):253–263
25. Mirkin, S., Navarro, F., & Archer, D. (2003). Hormone therapy and endometrial angiogenesis. *Climacteric*, 6(4), 273–277.
26. Mirkin S, Wong BC, Archer DF. Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril* 2005;84:485–91
27. Mirkin S, Archer DF. Effects of levonorgestrel, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, progesterone, and 17beta-estradiol on thrombospondin-1 mRNA in Ishikawa cells. *Fertil Steril* 2004;82:220–2
28. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current Opinion in Hematology* 2010;17:457–463.
29. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340–345.
30. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845
31. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(5):488–493.
32. Panay, Nick et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice *Maturitas*, Volume 172, 23 - 31
33. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010;17(6):1122–1127.
34. Scarabin PY, Hemker HC, Clement C, et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873–879.
35. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34. doi: 10.1056/NEJMoa030808. PMID: 12904517. A Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13;166(3):357-65. doi: 10.1001/archinte.166.3.357. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166(7):759. PMID: 16476878.
36. Xue W, Deng Y, Wang YF, et al. Effect of half-dose and standard-dose conjugated equine estrogens combined with natural progesterone or dydrogesterone on components of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(23):2773–2779.
37. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, Scott N, Shifren JL, Shufelt CL, Stuenkel CA, Lindley KJ; ACC CVD in Women Committee. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36780393; PMCID: PMC10708894.

38. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3495-500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301339.
39. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016;47(7):1734-1741
40. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
41. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2011;128(1):144-156.
42. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1771-1776.
43. Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause*. 2018;25(9):985-991.
44. Zeng Z, Jiang X, Li X, et al. Conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate are associated with decreased risk of breast cancer relative to bioidentical hormone therapy and controls. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197064.
45. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, et al. The risk of breast cancer after stopping estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med*. 1989;321(5):293-297.
46. Abenhaim HA, Suissa S, Azoulay L, et al. Menopausal hormone therapy formulation and breast cancer risk. *Obstet Gynecol*. 2022;139(6):1103-1110.
47. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
48. Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
49. Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
50. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):535-543.
51. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1260-1268.
52. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5(1):121.
53. Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):87-92.
54. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE and Abbott TA. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama*. (2001)286:2815-22.
55. Seifert-Klauss V, Fillenberg S, Schneider H, Luppia P, Mueller D and Kiechle M. Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years. *Climacteric* (2012)15:433-40.
56. Eddy DM, Johnston C, Cummings S, Dawson-Hughes B, Lindsay R and Melton L. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*(1998) 8:1-4.
57. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):7829-34. doi: 10.1073/pnas.130200197. PMID: 10869427; PMCID: PMC16630.
58. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H and Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. (2012)7:41-3.
59. Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-470.
60. Sun A, Lin S, Yu W, et al. Percutaneous estrogen in prevention of early postmenopausal bone loss in Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(12):1790-1795.
61. Zhu SY, Deng Y, Wang YF, et al. Bone protection for early menopause women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(2):165-169.
62. Zuo H, Sun A, Gao L, et al. Effect of menopausal hormone therapy on bone mineral density in Chinese women: a 2-year, prospective, open-label, randomized-controlled trial. *Med Sci Monit*. 2019;25:819-826.
63. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 351-362
64. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE, Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019; 26: 1213-1227

65. Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 57-66
66. Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 1-32
67. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliomini S, Lenzi E, Casarosa E, Luisi M. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr* 2005; 10: 449-4
68. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992; 12: 2549-2554
69. Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol* 2000; 43: 64-78
70. Kelly MJ, Lagrange AH, Wagner EJ, Rønnekleiv OK. Rapid effects of estrogen to modulate G protein-coupled receptors via activation of protein kinase A and protein kinase C pathways. *Steroids* 1999; 64: 64-75
71. Greenfield JP, Leung LW, Cai D, Kaasik K, Gross RS, Rodriguez-Boulan E, Greengard P, Xu H. Estrogen lowers Alzheimer beta-amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 12128-12136
72. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1489-99.
73. Gardener H, Wright CB, Dong C, Cheung K, DeRosa J, Nannery M, Stern Y, Elkind MS, Sacco RL. Ideal Cardiovascular Health and Cognitive Aging in the Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 16;5(3):e002731.
74. John Gunstad, April Lhotsky, Carrington Rice Wendell, Luigi Ferrucci, Alan B. Zonderman; Longitudinal Examination of Obesity and Cognitive Function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuroepidemiology* 1 May 2010; 34 (4): 222-229.
75. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015 May;172(5):460-5.
76. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas*. 2010;66(1):56-71.
77. Silverman DH, Geist CL, Kenna HA, et al. Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(4):502-513
78. Wroolie TE, Kenna HA, Williams KE, et al. Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17beta-estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(9):792-802.
79. Rasgon NL, Geist CL, Kenna HA, et al. Prospective randomized trial to assess effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia. *PLoS One*. 2014;9(3):e89095
80. Tsai M-J and O'Malley B-W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
81. Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
82. Bäckström, T.; Bixo, M.; Johansson, M.; Nyberg, S.; Ossewaarde, L.; Ragagnin, G.; Savic, I.; Strömberg, J.; Timby, E.; van Broekhoven, F.; et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014, 113, 88-94.
83. Genazzani A-R, Pluchino N, Begliomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L, Casarosa E, Luisi M. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007; 14(1):63-73.
84. Pluchino N, Lenzi E, Casarosa E, Cela V, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Luisi S, Genazzani A-R. Dihydroprogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril* May. 2008; 89(5 Suppl):1384-9.
85. Sherwin BB, Grigorova M. Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011;96(2):399-403.
86. Carpenter JS, Woods NF, Otte JL, Guthrie KA, Hohensee C, Newton KM, Joffe H, Cohen L, Sternfeld B, Lau RJ, Reed SD, LaCroix AZ. MsFLASH participants' priorities for alleviating menopausal symptoms. *Climacteric*. 2015;18(6):859-66. doi: 10.3109/13697137.2015.1083003. Epub 2015 Oct 30.
87. Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2012;19:864-869.
88. Pinkerton JV. What are the concerns about custom-compounded "bioidentical" hormone therapy? *Menopause*. 2014 Dec;21(12):1298-300.
89. Simon JA, Kaunitz AM, Kroll R, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Oral 17β-estradiol/progesterone (TX-001HR) and quality of life in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Menopause*. 2019 May;26(5):506-512.
90. Woods NF, Utian W. Quality of life, menopause, and hormone therapy: an update and recommendations for future research. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):713-720.
91. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1839-54.

92. Utian, Wulf H. MD, PhD; Janata, Jeffrey W. PhD; Kingsberg, Sheryl A. PhD; Schluchter, Mark PhD; Hamilton, James C. PhD. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 25(11):p 1224-1231, November 2018.
93. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2195