

LA MENOPAUSA : fisiopatologia e trattamento

Andrea R Genazzani

Dipartimento Di Medicina della Riproduzione e dell'età Evolutiva

Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa

Per menopausa si intende l'ultima mestruazione, evento che segna il termine del periodo fertile della vita della donna. Il termine menopausa viene spesso utilizzato quale sinonimo di climaterio, che al contrario definisce il periodo di vita che precede (climaterio premenopausale) e che segue (climaterio postmenopausale) la menopausa stessa. Il climaterio premenopausale si sviluppa in un periodo molto variabile, misurabile in anni, in cui avvengono le modificazioni ormonali che portano alla menopausa. Il climaterio postmenopausale è quel periodo di circa 10 anni che segue la menopausa e che termina con l'inizio della senilità. All'interno del climaterio si può individuare un periodo che si definisce perimenopausa, identificabile nei mesi che immediatamente precedono e seguono la menopausa, ed in cui si verificano le modificazioni cliniche più eclatanti e caratteristiche del climaterio.

L'età media della menopausa è 50 anni, oscillando nella maggior parte delle donne tra i 48 e i 52 anni. Oggi, mediamente, la vita della donna supera gli 80 anni. Per questo, le donne passano oltre un terzo della vita in postmenopausa. In questo lungo ed importante periodo la carenza ormonale può determinare la comparsa di modificazioni biologiche e psicologiche che se trattate in via preventiva, oppure non appena si manifestano, possono essere evitate per lungo tempo.

La sindrome clinica che si manifesta in postmenopausa riconosce nella carenza di estrogeni il momento etiologico fondamentale. Fattori di ordine sociale e culturale, la concomitanza di patologie organiche o funzionali possono condizionare l'intensità e la percezione della sintomatologia climaterica. Tuttavia, la qualità della vita della donna in postmenopausa è condizionata da una serie di modificazioni psicobiologiche, che vedono nell'esaurimento funzionale dell'ovaio e nel conseguente ipoestrogenismo il momento etiopatogenetico determinante.

La sindrome vasomotoria si manifesta con le caratteristiche vampate di calore, che rappresentano il sintomo patognomonico della menopausa ed il disturbo per cui la maggior parte delle donne (circa il 70%) si rivolge al medico. Le vampate di calore sono l'espressione clinica di alterazioni dell'omeostasi termoregolatoria indotte dalla carenza estrogenica attraverso modificazioni dell'attività di alcuni neurotrasmettitori e neuromodulatori.

Le vampate di calore si accompagnano spesso ad abbondanti e profuse sudorazioni, sono più frequenti durante il periodo di transizione e nell'immediata postmenopausa, colpendo circa il 60-90% delle donne, per poi ridursi gradualmente nel tempo come incidenza, gravità ed intensità. Di grande importanza è il senso di disagio che le vampate provocano nella donna durante la normale vita di relazione e l'alterazione dei ritmi sonno-veglia, con conseguente stanchezza ed irritabilità

Le modificazioni dei livelli circolanti di estrogeni possono influenzare l'insorgenza della cefalea, in diverse condizioni fisiopatologiche quali il menarca, il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa. La patogenesi di questo disturbo è ancora controversa. Sicuramente entrano in gioco diversi fattori

che interferiscono sia sulla nocicezione che sulla regolazione del tono vascolare, quali le catecolamine e le prostaglandine. Comunque, la supplementazione estrogenica in menopausa, garantendo concentrazioni estrogeniche abbastanza costanti, è spesso associata alla scomparsa delle crisi cefalalgiche

La carenza estrogenica è responsabile delle alterazioni anatomiche e funzionali che si verificano sia a livello vulvovaginale, sia a livello del basso tratto urinario. La comune derivazione embrionale, fa sì che a livello del basso tratto urinario il quadro recettoriale delle strutture anatomiche sia praticamente identico a quello presente a livello vaginale. Nel periodo postmenopausale gli organi genitali, così come l'uretra e il trigono vescicale, vanno incontro a processi involutivi e distrofici, che sono la causa della sintomatologia soggettiva ed oggettiva lamentata dalla donna.

Le modificazioni anatomofunzionali dell'apparato genitourinario e la riduzione del collagene delle strutture connettivali possono comportare un peggioramento della continenza urinaria. La comparsa della sintomatologia distrofica urogenitale è abitualmente più tardiva dei sintomi vasomotori. Sono infatti necessari alcuni anni prima che i processi distrofici divengano rilevanti e clinicamente evidenti. In questo senso anche le strutture cutanee e mucose risentano della carenza estrogenica postmenopausale, con assottigliamento del derma e riduzione della vascolarizzazione, si accompagnano a processi di distrofia e successivamente di atrofia delle ghiandole sudoripare e sebacee. Gli androgeni, ancora prodotti sia dal surrene che dallo stroma dell'ovaio postmenopausale possono determinare un aumento della peluria sul mento e sul labbro superiore, mentre al contrario si può assistere alla caduta dei capelli e del pilizio pubico.

Con la menopausa abbiamo un deterioramento della qualità della vita sessuale della donna. Infatti, molte donne riferiscono una riduzione della libido, della frequenza e della soddisfazione nei rapporti dopo la menopausa, mentre altre risentono favorevolmente della scomparsa del pericolo di una gravidanza indesiderata. Bisogna comunque tenere conto che il comportamento sessuale in postmenopausa si può modificare sia per la comparsa di problemi oggettivi (secchezza vaginale, dispareunia) sia per fattori di ordine socioculturale e religioso.

Gli effetti della carenza estrogenica a livello del sistema nervoso centrale non si limitano alla comparsa della sintomatologia vasomotoria. Un gruppo di disturbi quali nervosismo, ansietà, irritabilità e depressione possono associarsi alla menopausa. Sebbene influenze sociali e culturali condizionino fortemente la percezione che la donna ha di se è indubbio che gli ormoni sessuali abbiano un ruolo fondamentale nella modulazione delle funzioni psichiche. Numerosi dati epidemiologici, clinici e sperimentali dimostrano come la carenza estrogenica sia determinante nello scatenarsi di una serie di sintomi psichici nelle donne in età perimenopausale e come la terapia estrogenica sia in grado di determinare un miglioramento degli stessi.

MODIFICAZIONI METABOLICHE

La menopausa ha nella diminuzione dei livelli circolanti degli estrogeni, il suo momens fisiopatologico fondamentale. In rapporto a tale modificazione ormonale, si verificano tutta una serie di alterazioni metaboliche a vari livelli, tra le quali ci pare opportuno sottolineare quelle a carico del metabolismo lipoproteico e quelle a carico del metabolismo osseo, in virtù delle importanti implicazioni cliniche rivestite dalle patologie ad esse correlate, quali le malattie cardiovascolari e

l'osteoporosi.

La morbilità e la mortalità legata alla elevata incidenza di osteoporosi e di fratture sono causa di elevati costi sociali ed economici. Nella nostra società l'osteoporosi colpisce oltre il 40% delle donne oltre i 70 anni. Circa un terzo delle donne va incontro ad una frattura ossea da osteoporosi, mentre il rischio relativo dell'osteoporosi e delle fratture ad essa correlate nel maschio è circa la metà. Questa semplice considerazione epidemiologico-statistica sottolinea l'importanza che l'osteoporosi ha per il genere femminile, e la rilevanza che assume la steroidogenesi gonadica nella patogenesi dell'osteoporosi. La patogenesi dell'osteoporosi postmenopausale è senz'altro molto complessa e solo in parte definita. Gli estrogeni sono in grado di modulare il metabolismo fosfocalcico favorendo l'assorbimento intestinale del calcio, riducendone l'escrezione renale e aumentandone l'incorporazione a livello del tessuto osseo. Le donne raggiungono nella loro maturità una massa ossea inferiore agli uomini e vanno incontro ad un rapido decremento della massa ossea nei primi 5 anni dall'inizio della menopausa. La perdita associata all'invecchiamento si aggira intorno a circa 1% per anno, mentre la quota di decremento osseo correlata all'ipoestrogenismo si aggira mediamente intorno al 2-3 % per anno nei primi 10 anni dalla menopausa. Il tessuto trabecolare è quello che risente maggiormente dell'ipoestrogenismo menopausale. Tuttavia, la carenza ormonale colpisce in misura analoga il tessuto corticale, la differenza sta nella velocità di perdita, che nell'osso corticale è minore e richiede più tempo per evidenziarsi in tutta la sua gravità.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Nella pratica clinica la scelta degli schemi terapeutici deve tenere conto di molti fattori che possono condizionare nel singolo caso la scelta dei diversi prodotti e combinazioni oggi disponibili. Il Clinico dovrà considerare non solo la sintomatologia prevalente nella singola donna, ma assieme alla presenza o meno di fattori di rischio per patologie metaboliche, considerare soprattutto ciò che la donna realmente vuole dalla terapia. Al di là degli scopi che la Medicina si prefigge (Tab. 9), non dobbiamo dimenticare che in gran parte la terapia ormonale sostitutiva si rivolge ad una popolazione che non è malata. La presenza di sintomi climaterici, anche se intensi e a volte invalidanti, che però non siano vissuti come i sintomi di una malattia severa può far optare per il rifiuto della terapia. Inoltre, alcune donne considerano la terapia sostitutiva sostanzialmente innaturale e quindi dannosa per la salute, in quanto altera gli eventi che naturalmente portano la donna a vivere in una condizione di carenza estrogenica. Oggi il Clinico deve cercare di personalizzare al massimo il proprio comportamento terapeutico, tenendo conto naturalmente dell'efficacia e della sicurezza delle terapie proposte. Gli schemi terapeutici devono essere adattati quanto più possibile alla singola donna. La personalizzazione della terapia in termini di dosaggio e di combinazione dei diversi estrogeni e progestinici gioca un ruolo fondamentale nell'accettazione e nella compliance a lungo termine. Il dialogo e una corretta informazione sui benefici, i limiti e i possibili effetti indesiderati dei diversi schemi di terapia permette di migliorare i risultati, riducendo al minimo la possibilità che la donna interrompa un trattamento che le ha provocato effetti non attesi e che non accetta.

Il Trattamento Ormonale Sostitutivo in Donne in Menopausa Spontanea

Nelle le donne non isterectomizzate, in menopausa spontanea, il trattamento ormonale deve essere eseguito aggiungendo agli estrogeni un progestinico per ottenere la necessaria

protezione endometriale. È ormai definitivamente accertato che nelle donne che fanno terapia con estrogeni in associazione sequenziale o combinata a progestinici, il rischio di carcinoma dell'endometrio risulta sovrapponibile a quello delle donne di pari età e condizioni cliniche, non trattate con ormonoterapia dopo la menopausa.

La Terapia Ormonale Sequenziale

Attualmente lo schema di trattamento ormonale estroprogestinico più utilizzato è il sequenziale con estrogeni in schema continuo ed il progestinico aggiunto per 12-14 giorni al mese. Numerose sono infatti le evidenze che dimostrano la necessità di protrarre la somministrazione del progestinico per 12-14 giorni al mese, onde determinare una buona stimolazione maturativa sull'endometrio. È importante somministrare il progestinico ad un dosaggio sufficiente a determinare un arresto della stimolazione estrogenica sull'endometrio ed evitare che si sviluppi una iperplasia endometriale. I dosaggi naturalmente variano in funzione della potenza biologica dei diversi progestinici. Quando si usa una terapia ormonale sistemica, i progestinici necessari per la protezione endometriale non modificano l'azione degli estrogeni sulla sintomatologia vasomotoria o sul tratto genitourinario. Solo raramente si osserva la comparsa di un certo grado di secchezza vaginale in relazione all'uso del progestinico. In questi casi è consigliabile cambiare il tipo di progestinico e utilizzare come sempre il dosaggio minimo efficace per la protezione dell'endometrio.

Circa il 95% delle pazienti che fanno uso della terapia ormonale sequenziale presenta un sanguinamento da sospensione alla fine o subito dopo la fase di assunzione del progestinico di ogni ciclo. Gli effetti biochimici e morfologici della terapia ormonale sequenziale sull'endometrio devono essere teoricamente simili agli effetti dei cicli ovulatori spontanei nella donna in premenopausa, tanto da indurre clinicamente sanguinamenti da sospensione del tutto simili ai normali cicli mestruali. Solo una minoranza, meno del 5% non presenta alcun episodio di perdita ematica e questa percentuale aumenta con l'aumentare dell'età della paziente e dal periodo trascorso dall'ultima mestruazione. L'assenza di sanguinamento dopo l'assunzione del progestinico può essere dovuta ad una mancata stimolazione endometriale, a causa di un basso dosaggio di estrogeni, oppure ad una eccessiva stimolazione progestinica, che determina un quadro di atrofia endometriale. In definitiva, questa situazione potrebbe essere ideale, purchè i livelli di estrogeni raggiunti con il trattamento siano sufficienti a curare i sintomi ed a contrastare le modificazioni endocrino-metaboliche del climaterio. Quando si inizia un trattamento sequenziale può essere necessario comunque, un periodo di assestamento di 3-6 mesi prima che gli episodi di sanguinamento siano regolari. Comunemente, la regolarità del sanguinamento che compare 1-3 giorni dopo la sospensione della terapia progestinica è indicativo di una buona modulazione della maturazione e dello sfaldamento endometriale. Questi episodi di sanguinamento programmato sono generalmente più brevi e meno intensi, per quantità, rispetto ai normali cicli mestruali che la signora aveva prima della menopausa.

Il sanguinamento vaginale tuttavia, rappresenta la maggiore causa di insoddisfazione delle donne in terapia ormonale sostitutiva ed inevitabilmente conduce ad una scarsa compliance. I meccanismi e l'eziologia del sanguinamento endometriale sono ancora poco conosciuti. È

richiesto un grande sforzo clinico nella ricerca delle strategie e regimi terapeutici che riducano questi problemi nella singola donna. Comunque, la donna in menopausa accetta il sanguinamento vaginale purchè regolare, se considera più importanti i benefici della terapia ormonale rispetto ai disturbi che la possono accompagnare (sanguinamento, tensione mammaria, i disturbi «premenstruali», etc.).

I sanguinamenti irregolari possono essere dovuti a una eccessiva stimolazione estrogenica o ad una dose di progestinico insufficiente (le trasformazioni in senso secretivo non si verificano contemporaneamente in tutte le aree dell'endometrio, così che ne può risultare un incompleto sfaldamento). Inoltre, non dobbiamo dimenticare che nei casi di sanguinamento anomalo dobbiamo sempre considerare la possibile presenza di una patologia endometriale (polipi, fibromi sottomucosi), che può determinare la presenza di un sanguinamento anomalo. Il momento di inizio delle perdite ematiche può essere un buon predittore della risposta dell'endometrio alla terapia ormonale sequenziale. Il sanguinamento che si presenta durante la fase di assunzione di soli estrogeni è più probabile che si associ ad una patologia dell'endometrio, rispetto a quello che si verifica durante l'assunzione del progestinico e se dura oltre tre mesi richiede sempre indagini adeguati. Se il progestinico non è capace di indurre l'arresto della proliferazione endometriale o un endometrio secretivo, l'inizio del sanguinamento endometriale è molto precoce. Al contrario, se si ha un inizio del sanguinamento dopo il decimo giorno della fase di combinazione di estrogeni e progestinici, abitualmente l'endometrio è prevalentemente di tipo secretivo. Se il sanguinamento programmato inizia prima del decimo giorno della fase di assunzione del progestinico, può essere necessaria una dose di progestinico maggiore, o un progestinico diverso. Inoltre, se il dosaggio di progestinico aggiunto in un regime di terapia ormonale sostitutiva è troppo basso, può verificarsi uno sfaldamento endometriale incompleto che può associarsi ad flusso abbondante e prolungato. Il sanguinamento vaginale anomalo per quantità e comparsa (sanguinamenti frequenti o irregolari come ritmo, spotting etc) è una causa comune di preoccupazione e disturbo delle donne che fanno uso della terapia sostitutiva, tanto da rappresentare il fattore più importante nell'influenzare la compliance.

Da un punto di vista pratico, dopo che si è stabilito che la paziente ha assunto correttamente la terapia e che non ha dimenticato di prendere le compresse per uno o più giorni, si dovrebbe discutere nuovamente il dosaggio sia dell'estrogeno che del progestinico, modificando eventualmente anche il tipo di steroide utilizzato, con particolare riferimento al progestinico. Sarà necessario un periodo di tre mesi di follow-up prima che si stabilisca un nuovo equilibrio ed un sanguinamento ideale. Se non si ottiene una normalizzazione del sanguinamento, o se il sanguinamento tende a peggiorare allarmando sia la paziente che il medico, devono essere escluse altre cause funzionali ed organiche.

La Terapia Ormonale Combinata Ciclica

La terapia estroprogestinica sequenziale può in alcune donne non risultare ottimale. Infatti, nelle donne che nella loro vita fertile hanno sofferto di sindrome premenstruale, in una percentuale alta dei casi vedono ricomparire quei sintomi così fastidiosi. In questi casi è proprio la ciclicità della esposizione al progestinico che determina la comparsa dei sintomi fisici e psicologici della

sindrome premestruale. Inoltre, in alcune donne che avevano sofferto durante la vita fertile di menometrorragie recidivanti associate o meno ad una fibroleiomasiosi uterina clinicamente rilevante, durante la terapia sequenziale possono andare incontro a menorragie o sanguinamenti irregolari ed abbondanti. In queste donne, in alternativa alla terapia sequenziale, il progestinico e l'estrogeno possono essere somministrati in maniera combinata tutti i giorni (Tab. 10). Per la donna che desidera mantenere un regolare flusso mestruale la combinazione estroprogestinica può essere somministrata per 3 settimane, con una d'interruzione. Questo schema terapeutico è praticamente identico a quello di un contraccettivo orale combinato, con 21 giorni di trattamento con estrogeni e progestinici, seguiti da 7 giorni di sospensione. Abitualmente il sanguinamento è modesto, molto regolare, per cui questo trattamento appare particolarmente indicato nelle donne in perimenopausa. Utilizzando un adeguato bilanciamento tra estrogeni e progestinico i risultati ottenibili in termini di quadro lipoproteico e di rimodellamento osseo sembrano ottimali. Il sanguinamento con terapia combinata ciclica orale si è dimostrato regolare, con pochi episodi di spotting, ininfluenti in termini di compliance, mentre il sanguinamento da sospensione risulta regolare, con caratteristiche simili a quelle del ciclo mestruale presentato dalla donna in età premenopausale.

La Terapia Ormonale Combinata Continua

La ricomparsa degli episodi di sanguinamento non è gradita alla maggior parte delle donne, per questo si sono sviluppati schemi di terapia ormonale sostitutiva che provocano amenorrea. Con la terapia ormonale sostitutiva combinata continua prevede la somministrazione continua di estrogeni e progestinici. Se si opta per una terapia continua somministrando estro-progestinici tutti i giorni, si ottiene rapidamente l'atrofia endometriale e l'amenorrea, eliminando il periodico sanguinamento da privazione che può risultare fastidioso per la donna in postmenopausa. La finalità di questo metodo è quella di ottenere un'amenorrea insieme a livelli sierici di estrogeni sufficientemente elevati per ottenere gli effetti voluti sia da un punto di vista endocrino-metabolico che clinico. Tale schema è particolarmente indicato nelle donne che non desiderano o non sopportano più il flusso similmestruale. A tale scopo si possono prevedere diversi schemi con una combinazione continua di estrogeni e progestinici. Per migliorarne l'accettabilità, la terapia combinata continua dovrebbe essere usata soltanto dopo un periodo di amenorrea di almeno due anni. Infatti, se iniziata nella donna in perimenopausa, o in menopausa recente vi è una elevata percentuale di sanguinamenti uterini anomali. Infatti, la combinazione estroprogestinica tende a determinare un blocco della crescita endometriale dando luogo a quadri isteroscopici e istologici di endometrio ipotrofico, o francamente atrofico. Se la combinazione estroprogestica viene somministrata ad una donna con una residua stimolazione estrogenica endogena, la sovrapposizione di uno stimolo esogeno (non potente come quello che si ha con la pillola contraccettiva) non è capace di annullare completamente la stimolazione endogena, ma si sovrappone producendo quadri istologici di endometrio disfunzionale che corrispondono a vari quadri istologici (endometrio proliferativo con iniziali segni secretivi, edema stromale etc.) del tutto benigni, e compatibili con un quadro di stimolo endocrino disordinato. Al contrario la terapia combinata continua nella donna in una fase menopausale avanzata viene instaurata in un soggetto con un ipoestrogenismo stabile da molto

tempo e quindi con endometrio sicuramente atrofico. In questi casi gli episodi di sanguinamento anomalo molto più lievi e rari. La somministrazione continua di progestinico combinato con gli estrogeni deve quindi essere consigliata nelle donne che per età e per scelta individuale non gradiscono il sanguinamento ciclico associato alla terapia sequenziale. Tuttavia, queste donne devono essere avvertite che con questo schema di terapia possono comunque comparire perdite ematiche tipo spotting soprattutto nei primi tre mesi, che l'incidenza degli episodi di spotting è più bassa nelle donne più anziane e che comunque tende a scomparire dopo 6 –12 mesi di terapia.

Poiché il regime combinato continuo di terapia ormonale sostitutiva prevede la mancanza di una perdita ematica da sospensione programmata, ogni episodio di sanguinamento che si presenta deve essere considerato come non programmato e perciò irregolare. Abitualmente i sanguinamenti entro i primi mesi di terapia combinata continua non sono associati a patologia endometriale. Un sanguinamento durante una terapia combinata continua si associa frequentemente ad un quadro di atrofia endometriale dovuto ad una insufficiente stimolazione estrogenica o ad un'eccessiva stimolazione progestinica. In questi casi è spesso sufficiente modificare il dosaggio e/o la tipologia degli ormoni somministrati per vedere scomparire le perdite irregolari. Una volta ottenuta l'amenorrea, l'endometrio rimarrà inattivo nella maggior parte delle donne. Nei casi dove si verifica una successiva perdita ematica, è obbligatorio un esame istologico dell'endometrio. Se il sanguinamento anomalo in corso di terapia combinata continua persiste o si presenta improvvisamente oltre il sesto mese di terapia è opportuno procedere ad un adeguato inquadramento diagnostico per escludere la possibile presenza di patologia organica endometriale

La Terapia Combinata Continua a Basso Dosaggio

La terapia a dosaggio standard oggi viene considerata 0.625 mg/di di estrogeni naturali coniugati, o dosaggi biologicamente simili di altri estrogeni. I dosaggi più bassi vengono ad essere considerati "bassi dosaggi" e guardati da molti con scetticismo per una loro supposta inefficacia nei confronti delle alterazioni endocrino-metaboliche della menopausa ed in particolare per la prevenzione dell'osteoporosi. Tuttavia, in letteratura vi sono numerose evidenze sperimentali e cliniche che dimostrano che anche alla dose di 0.3 mg/die di estrogeni coniugati la terapia sostitutiva, associata a calcio e Vit D è efficace soprattutto nella popolazione oltre i 65 anni. Inoltre, l'età anagrafica della donna condiziona le necessità biologiche e la comparsa degli effetti collaterali da estrogeni. La terapia deve tener conto nella pratica clinica di modulare il dosaggio in funzione dell'età e delle necessità della donna. A tale scopo non si deve considerare inutile in trattamento con i bassi dosaggi, ma al contrario considerarli gli schemi di scelta, quando si inizi una terapia in una donna da molto tempo in menopausa. La terapia a basso dosaggio in termini di efficacia sui sintomi clinici è paragonabile alla terapia tradizionale.

Terapia con soli Estrogeni

La terapia estrogenica in monoterapia è stato il metodo più usato in passato, mentre oggi è consigliato soltanto per le donne isterectomizzate. Nelle donne non isterectomizzate gli estrogeni non controbilanciati dai progestinici determinano infatti un aumento del rischio del carcinoma dell'endometrio inaccettabile e quindi la terapia deve essere sempre estroprogestinica.

Naturalmente, la protezione endometriale con il progestinico è necessaria sia con estrogeni somministrati per os, che con gli estrogeni per via transdermica. Anche gli estrogeni a basso dosaggio (0.30 mg al giorno di estrogeni naturali coniugati, 25 mcg/die di estradiolo per via transdermica) possono determinare stimolazione endometriale che necessita una certa cautela soprattutto nella terapia a lungo termine.

TERAPIA ORMONALE E NEOPLASIE

Attualmente i sicuri benefici della terapia ormonale in postmenopausa sono universalmente riconosciuti, e la loro importanza supera ampiamente quella degli ipotetici rischi. Tuttavia, soltanto una esigua percentuale delle donne in età climaterica ricorre alla terapia sostitutiva. Il principale ostacolo alla diffusione del trattamento ormonale in postmenopausa è costituito dalla paura che il trattamento ormonale possa determinare effetti collaterali, ed in particolare un' aumentata incidenza di tumori.

Per quanto riguarda il CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO è ormai definitivamente ed unanimamente accertato, che nelle donne trattate con estrogeni la somministrazione sequenziale o combinata di un progestinico previene la comparsa dell'iperplasia endometriale, e determina la normalizzazione di quadri iperplastici eventualmente comparsi durante la somministrazione di soli estrogeni. È importante somministrare il progestinico ad un dosaggio sufficiente a determinare un arresto della stimolazione estrogenica sull'endometrio e provvedere alla sua somministrazione per almeno 12 giorni al mese, onde determinare una buona stimolazione maturativa sull'endometrio. Alternativamente, il progestinico e l'estrogeno possono essere somministrati in maniera combinata tutti i giorni; in questa maniera si ottiene rapidamente l'atrofia endometriale e l'amenorrea, eliminando il periodico sanguinamento da privazione che può risultare fastidioso per la donna in postmenopausa. In conclusione, la terapia estro-progestinica annulla il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale descritto con la terapia estrogenica. Nelle donne in postmenopausa spontanea, la terapia estrogenica sostitutiva deve quindi prevedere un adeguato bilanciamento progestinico.

Il CARCINOMA DEL COLON-RETTO è la seconda causa di morte per neoplasia nella donna. I fattori di rischio comprendono la familiarità, le abitudini alimentari, la vita sedentaria e soprattutto l'età. L'incidenza di carcinoma al colon aumenta dopo i 50 anni, età che per la donna coincide con il periodo postmenopausale. Studi epidemiologici suggeriscono che la terapia estrogenica sostitutiva postmenopausale possa ridurre il rischio di carcinoma colon-rettale di oltre il 40%. I possibili meccanismi per questo effetto protettivo sono:

- a) gli estrogeni riducono la sintesi e la secrezione degli Ac. Biliari ed il rapporto Ac. Biliari/Colesterolo. Questo meccanismo si manifesta prevalentemente con gli estrogeni orali.
- b) Gli estrogeni potrebbero agire sulle cellule della mucosa del colon. Recettori specifici per gli estrogeni sono stati documentati su cellule normali e neoplastiche del colon, in vitro gli estrogeni inibiscono la crescita delle cellule carcinomatose del colon.

Attualmente il CARCINOMA DELLA MAMMELLA rappresenta l'argomento più controverso in tema di rapporti rischi/benefici della terapia estrogenica in postmenopausa. La mammella è un organo bersaglio degli steroidi gonadici e viene quindi ritenuto che questi possano influenzare il rischio di carcinoma mammario. Numerosi, studi epidemiologici hanno investigato l'associazione tra terapia estrogenica e carcinoma della mammella. La possibile correlazione tra uso di estrogeni in menopausa e rischio di carcinoma mammario è stata evidenziata solo in alcuni studi, ma non confermata in altri. Fondamentalmente nella prevenzione del carcinoma della mammella sono molto più importanti altri si deve tener conto di alcuni fattori di rischio (storia familiare, vita riproduttiva, peso uso di alcool, età). Comunque, i risultati di molti studi epidemiologici sono contrastanti e di scarso rilievo clinico. Alcuni studi comunque non hanno evidenziato alcun incremento significativo del rischio, anche dopo trattamenti molto prolungati, altri un aumento di rischio che diviene statisticamente significativa dopo 5-10 anni di utilizzo. Non vi è alcuna evidenza che trattamenti ormonali continuativi possano comunque determinare un parallelo aumento del rischio di mortalità per carcinoma della mammella.

LETTURE CONSIGLIATE

1. WHO SCIENTIFIC GROUP 1996. Research on the menopause in the 1990's. A report of the WHO Scientific Group. World Health Organization, Geneva, Switzerland, vol. 866: 1-79.
2. Prior JC, Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition *Endocr Rev* 1998; 19:397-428
3. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4141-417
4. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999; 2:37-44.
5. Ginsburg J, Prelevic GM. Is there a proven place for phytoestrogen in the menopause ? *Climacteric* 1999; 2:75-78
6. MacLennan AH, The four harms of harmless therapies. *Climacteric* 1999; 2:73-74
7. Casper RJ, Yen SSC, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205:823-825
8. Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Ciaponi M, Piaggese L, V. Facchini Cyclic-combined conjugate estrogens and dydrogesterone in the treatment of postmenopausal syndrome.. *Menopause* (1995) 2; 1: 19-25.
9. Gambacciani M, Spinetti A, Orlandi R, Piaggese L, Cappagli B, Weiss C, Ciaponi M, AR Genazzani. 1995 Effects of a new estrogen/progestin combination in the treatment of postmenopausal syndrome. *Maturitas* 22, 115-120.
10. Genazzani AR, Spinetti A, Gallo R, Bernardi F. Menopause and the central nervous system : intervention options. *Maturitas* 1999; 3:103-110
11. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al. Riskfactors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology* 1986; 36:922-931
12. Gambacciani M, Spinetti A, De Simone L, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral bone loss. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77: 1148-52.
13. Gambacciani M, Spinetti A., De Simone L., et al. Postmenopausal bone loss of the proximal femur: estimated contribution of menopause and ageing. *Menopause* 1995; 2: 169-174.
14. The Royal College of Physicians, The Osteoporosis: Clinical Guidelines for prevention and treatment. The Lavenham press Ltd, 1999
15. World health Organization 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening

- for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. Geneva
16. De Aloysio D, Rovati LC, Cadossi R, Paltrinieri F, Mauloni M, Mura M, et al Bone effects of transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women as evaluated by means of ultrasound: an open one year prospective study *Maturitas* 1997; 27:61-68
 17. Gambrell RD. The menopause: benefits and risks of estrogen- progestogen replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457-474.
 18. Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention and management. *Fertil Steril* 1993; 59 : 707-725.
 19. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH et al, Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal estrogen use. *N Eng J Med*, 1980; 303:1195-1198.
 20. Lindsay R, Hart DM, Forrest C et al. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2:1151-1154
 21. Kreiger N, Kelsey JI, Holford TR. An epidemiological study of hip fractures in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116:1441-148
 22. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102:319-324
 23. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169-1174
 24. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1984; 63:759-763
 25. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher C. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534-1539.
 26. Evans SF; Davie MW Lowdoses Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996 ; 44(1):79-84
 27. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, Downs R, Mortola J, Watts N, Yang HM, Banav N, Brennan JJ, Nolan JC. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch Intern Med* 1997;157(22):2609-15
 28. Fioretti P, Gambacciani M, Spinetti A, Cappagli B, Taponeco F, Cappelli N. Effects of transdermal 17- β -estradiol on bone metabolism in early postmenopausal women. In *Abstract Book of the 7th International Congress on the Menopause*, Stockholm June 20-24, 1993, p.20
 29. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA; Lane AW, Judd HL, Caplan RH, Riggs BL. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal

- estrogen, *Ann Intern Med* 1992; 117:1-9
30. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Maffei S, Manetti P, Piaggese L, Fioretti P. Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Maturitas* 1994; 18: 191-197
 31. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women. *Contraception* 34: 333-40, 1986.
 32. Gambacciani M., Spinetti A., Cappagli B., et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism. *Maturitas* 19: 125-131, 1994
 33. Gambacciani M., Spinetti A., Taponeco F., B. Cappagli, L. Piaggese, P. Fioretti. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstetrics and Gynecology* 83: 392-396,1994.
 34. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocrinol Rev* 11: 386-398, 1990.
 35. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 4(suppl): 59-76.
 36. Woodruff DJ, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-1223.
 37. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*.2000;283:485-491.
 38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*.1997;350:1047-1059.
 39. Willet WC, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal Estrogens-Opposed, Unopposed, or None of the Above. *JAMA* 2000,;283:534-545
 40. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999 May 5;81(3):339-44
 41. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*.1997;89:1110-1116.
 42. Pike MC, Spicer DV, Dahnoush L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15:48-65.

43. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM.
Estrogen replacement therapy, II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol.* 1979;54:74-79.
44. Gambrell RD Jr, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol.* 1983;62:435-443.
45. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995 Jul 12;274(2):137-42
46. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Bogdan G, Willett WC Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995 Oct 15;142(8):788-95
47. Colditz GA, Rosner B, for the Nurses' Health Study Research Group.
Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol.*1998;147(suppl):64S.
48. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C.
Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and progestin replacement. *Cancer Causes Control.*1999;10:253-260.
49. Ross , Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogens versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 328-332
50. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, Caan B, Potter JD, Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer. *Cancer Causes Control* 1999 Oct;10(5):467-73