

“La menopausa”.

Noi consideriamo menopausa tutto il periodo successivo alla data dell'ultima mestruazione. Ultima mestruazione che ha una sua importanza perché è l'ultimo evento visibile che ci permette di definire che si è avuto un esaurimento ovarico, cioè le varie fasi della vita della donna sono caratterizzate dalla pubertà, nella quale comincia l'attività ovarica, tutto il periodo riproduttivo caratterizzato da una normale attività ovarica e poi il periodo post-menopausale che è caratterizzato da una resistenza dell'ovaio e quindi da una incapacità dell'ovaio a funzionare. Quindi abbiamo una situazione pre-puberale nella quale l'ovaio non funziona anche se potenzialmente potrebbe funzionare perché l'asse ipotalamo-ipofisi è immaturo e quindi non stimola l'ovaio al suo funzionamento e abbiamo un periodo post-menopausale nel quale l'ovaio non funziona per incapacità dell'ovaio stesso di funzionare. Quindi il fatto che l'ovaio non funziona più significa che non soltanto la donna non ovula, e quindi non potrà avere un figlio perché se non ovula non riesce poi a presentare allo spermatozoo una cellula matura, ma contemporaneamente non avrà nemmeno una adeguata produzione ormonale. Noi abbiamo visto che, quando cresce il follicolo, dal follicolo vengono prodotti degli ormoni, in particolare gli estrogeni, dopo l'ovulazione viene prodotto il progesterone e quindi dopo la menopausa avremo una ridotta produzione sia di estrogeni che di progesterone. La ridotta produzione ormonale determinerà una serie di modificazioni dell'organismo a breve, medio e lungo termine.

Quindi intendiamo per **climaterio** il periodo che porta alla scomparsa dell'attività dell'ovaio. Logicamente sarà caratterizzato da una fase in cui vi è una progressiva riduzione dell'attività dell'ovaio con una progressiva insensibilità alla stimolazione da parte delle gonadotropine.

La menopausa è la data dell'ultima mestruazione, tutti i disturbi che avvengono prima di questo periodo si parlerà di *pre-menopausa*, tutte le modificazioni che avvengono dopo la scomparsa delle mestruazioni si parlerà di *post-menopausa*, che è una fase che poi evolve in maniera automatica nella senilità che classicamente è intorno ai 65 anni.

Quindi diciamo che i periodi di pre-menopausa, menopausa e post-menopausa sono dei periodi estremamente concatenati l'uno all'altro, che sfumano l'uno nell'altro.

Quando una donna va in menopausa?

L'età della menopausa è intorno ai 50 anni, nella popolazione italiana si è visto che è intorno ai 51,2 anni. L'età della menopausa si sposta con il miglioramento delle condizioni di vita per cui in una popolazione che ha un basso tenore di vita sicuramente la menopausa avviene molto prima che nei paesi occidentali. Nella donna romana la menopausa era molto più anticipata rispetto all'epoca attuale. Considerate che in questo periodo la donna ha un numero di mestruazioni estremamente più alto rispetto al numero di mestruazioni che ha mai avuto nei 10000 anni di storia perché l'età del menarca si è anticipata, l'età della menopausa si è ritardata e quindi il periodo di capacità riproduttiva si è molto aumentato, il numero delle gravidanze si è significativamente ridotto e quindi i periodi di amenorrea, cioè i periodi in cui non ha mestruazioni, sono significativamente diminuiti. Questo ad esempio può spiegare perché si ha un'aumentata incidenza di

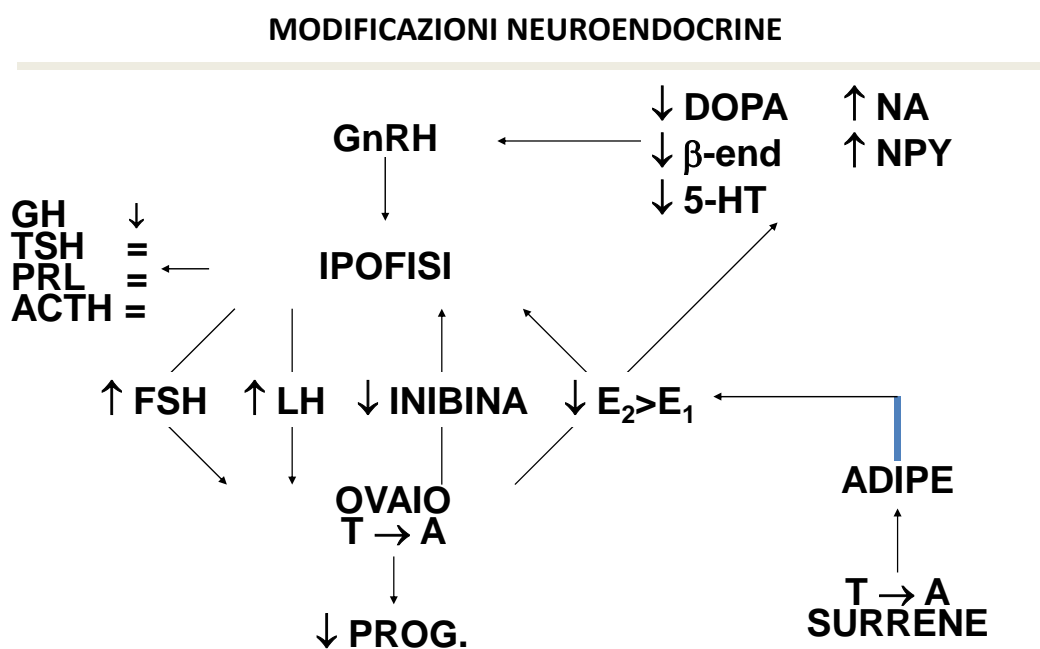
determinate patologie che negli anni precedenti si avevano con una frequenza minore, tipo l'endometriosi, sia perché le possibilità diagnostiche erano più scarse sia perché probabilmente il numero delle mestruazioni era diverso e quindi la possibilità di insorgenza patogenetica della patologia.

Tutto il periodo pre-menopausale è variabile da donna a donna, non è un periodo fisso, nel senso che delle persone possono cominciare ad avere dei disturbi pre-menopausali anche parecchi anni prima della data dell'ultima mestruazione mentre altre persone possono essere perfettamente normo-ovulatorie e normo-mestruate fino al momento della menopausa. Abbiamo detto che la menopausa è in rapporto ad un progressivo esaurimento follicolare cioè l'ovaio non funziona più perché, si dice, ha esaurito il suo patrimonio follicolare.

Nella realtà questo non è vero nel senso che, se noi analizziamo istologicamente le ovaie di donne di 80 anni, può anche darsi che troviamo dei follicoli allo stato primordiale però si ha sicuramente un notevole depauperamento di follicoli primordiali e primari.

Non voglio che sappiate tutte le modificazioni che avvengono, sono troppo complesse per un CdL in Medicina, ve le chiederò alla specializzazione.

Sicuramente mi fa piacere che sappiate le differenze ormonali tra una situazione di pre-menopausa e una situazione di post-menopausa.



Dopo la menopausa la donna non ha più mestruazioni perché i suoi livelli di estrogeni sono diventati talmente bassi che non riescono più a stimolare l'endometrio per cui l'endometrio non cresce, non subisce modificazioni e quindi non può poi desquamare in maniera periodica. Vi ricordo che la mestruazione è l'epifenomeno sull'utero delle modificazioni ormonali. Se voglio far mestruare una donna di 80 anni, le do degli ormoni dall'esterno e quella donna mestrua normalmente, a dimostrazione che l'utero conserva la sua capacità di rispondere agli ormoni, quello che manca in menopausa è la produzione endogena di determinati ormoni. Poiché abbiamo detto che il periodo post-menopausale dipende dalla insensibilità dell'ovaio, dall'incapacità dell'ovaio a rispondere, vuol dire che quell'ovaio diventa incapace di far crescere dei follicoli e quindi i suoi livelli di estrogeni diventano molto bassi. Nella fase precedente, invece, abbiamo una situazione in cui

l'ovaio, da che forma dei follicoli perfetti, che arrivano a maturazione al 14° giorno e poi scoppiano, comincia ad avere delle alterazioni: vuol dire che i follicoli crescono più lentamente, ad un certo punto non si arrestano nella loro crescita, per cui aumenta il numero di cicli anovulatori, aumentano le irregolarità mestruali, però vi è comunque una situazione di estrogeni normale o alta e anzi si ha una situazione di **“iperestrogenismo relativo”**. Che significa?

Significa che la donna che non ovula e che però ogni tanto mestrua ha un clima ormonale caratterizzato da livelli di estrogeni mediamente più alti, non controbilanciati dalla produzione di progesterone perché il progesterone è prodotto dall'ovaio solo dopo che si è avuto lo scoppio del follicolo, solo dopo che è avvenuta l'ovulazione e, in una donna che ovula, prima si hanno le modificazioni indotte dagli estrogeni, poi si hanno le modificazioni indotte dal progesterone, quando il corpo luteo non funziona più regredisce, si ha una diminuzione dei livelli di progesterone, il calo dei livelli di progesterone e di estrogeni fanno in modo che l'endometrio non è più sostenuto da questi livelli ormonali e desquama.

Se invece io ho una produzione di estrogeni continuativa, questo endometrio cresce cresce cresce, ad un certo punto, in maniera del tutto irregolare e imprevedibile, la vascolarizzazione dell'endometrio non riesce più a sostenere la sua crescita e questo desquama, per cui si hanno delle mestruazioni, che saranno assolutamente irregolari e potrebbero non essere perfettamente estese a tutta la cavità uterina, per cui si potrebbero determinare una serie di alterazioni nello sviluppo dell'endometrio che può dar vita poi a delle patologie di tipo disfunzionale che possono poi evolvere in patologie di tipo maligno: quindi possiamo avere delle iperplasie che poi diventano atipiche che poi diventano carcinomi dell'endometrio. Da un punto di vista ormonale, quindi, la donna dopo i 40 anni che comincia a dirmi: “ho mestruazioni irregolari, un mese mi vengono ogni 30 giorni, un mese mi fanno 10-15 giorni di ritardo” probabilmente è perché alcuni cicli diventano anovulatori. Quindi abbiamo un *iperestrogenismo relativo* e contemporaneamente abbiamo un leggero aumento dei livelli di FSH. Abbiamo detto che l' FSH è l'ormone che stimola l'ovaio e che è regolato, in un normale ciclo ovulatorio, da un meccanismo di feedback: significa che la sua produzione è regolata dai livelli di estrogeni, livelli bassi di estrogeni stimolano la produzione di FSH, il successivo aumento della produzione di estrogeni provoca una riduzione della produzione di FSH e quindi l' FSH si abbassa. In una fase pre-menopausale troviamo degli estrogeni normali e dei livelli di FSH leggermente più alti, non significativamente più alti ma leggermente più alti rispetto ai livelli basali.

Se da me viene una donna di 43 anni e mi dice: “Professore, io voglio un figlio”, il fatto che abbia le mestruazioni non mi dà delle informazioni sicure sulla sua capacità riproduttiva. Se io le faccio un dosaggio di FSH basale, lo posso trovare basso, normale, leggermente aumentato o molto aumentato.

L'aumento dell' FSH è in rapporto alla insensibilità dell'ovaio, più l'ovaio diventa insensibile più i livelli di FSH aumentano, dapprima avremo leggeri aumenti di FSH con livelli di estrogeni normali, successivamente avremo un estradiolo molto basso e dei livelli di FSH molto alti. Se io voglio sapere se una donna che non ha le mestruazioni da 2 anni è in menopausa o meno, le faccio il dosaggio di FSH e di estradiolo: sono i 2 ormoni che richiedo e che mi permettono di valutare l'assetto ormonale della donna e soprattutto la responsività della donna in rapporto alla responsività dell'ovaio. Una donna in menopausa avrà dei livelli di FSH alti e dei livelli di estradiolo molto bassi, una bambina, che pure sta in amenorrea, avrà livelli di estradiolo molto bassi e livelli di FSH ancora più bassi, per cui l'amenorrea della donna prepubere sarà dovuta ad un ipogonadismo ipogonadotropo. Ipogonadismo significa ridotta funzionalità dell'ovaio, ipogonadotropo che sarà caratterizzato da bassi livelli di gonadotropine.

L'amenorrea della donna in menopausa è invece un'amenorrea in cui abbiamo un

ipogonadismo (l'ovaio funziona male) ipergonadotropo, cioè sostenuto da alti livelli di FSH. Vuol dire che io quell'ovaio non lo riesco a stimolare, perché la natura ha già previsto un meccanismo di sovrastimolazione dell'ovaio però questo non risponde. Mentre, ripeto, la bambina la posso stimolare teoricamente o la donna di 20 anni che ha un'amenorrea ipogonadotropa la posso stimolare dandole delle gonadotropine, una donna della stessa età che ha un'amenorrea ipergonadotropa è una donna che sta in menopausa precoce. Ieri ho visto una ragazza di 22 anni in menopausa precoce perché aveva avuto un sarcoma al gluteo, aveva fatto le irradiazioni a livello del bacino e lei a 22 anni aveva un FSH basale di 150, considerate che i livelli devono essere inferiori a 10 per essere una che ha un'alta possibilità di rispondere bene alla stimolazione, e aveva livelli di estrogeni inferiori a 30. Nella fase conclamata di menopausa avremo un aumento dei livelli di FSH e livelli di estrogeni bassi. Logicamente nella fase preliminare, quando abbiamo ancora dei livelli di estrogeni alti e dei livelli di gonadotropine non particolarmente alti, avremo tutta una serie di irregolarità mestruali, caratterizzate cioè da polimenorrea, ossia aumento del numero dei flussi, o al contrario da una riduzione del numero dei flussi, è tutto variabile, poco significativa sia l'una che l'altra. E' chiaro che mentre una riduzione dell'entità dei flussi non ci preoccupa molto, una menometrorragia, cioè un aumento della quantità e della durata del flusso, è qualcosa che merita un trattamento. Mentre se una donna ha una mestruazione ogni 3 mesi non la andiamo a trattare, perché non può peggiorare da questo evento, una donna che ha mestruazioni ogni 20 giorni, mestruazioni abbondantissime per 15 giorni su 20 sicuramente rischia di diventare anemica e quindi deve essere trattata. Quindi considerate che nella peri-menopausa abbiamo un notevole aumento dei cicli anovulatori, questo non significa che tutti i cicli siano anovulatori, infatti una donna in età peri-menopausale comunque deve fare contraccezione se non vuole un figlio e non sempre capisce che ha una potenzialità riproduttiva, se le vengono le mestruazioni ogni 3-4 mesi pensa che si sta avvicinando alla menopausa, non prende più precauzioni e capita facilmente una gravidanza indesiderata. Considerate che la maggioranza delle donne che fanno interruzione volontaria di gravidanza o sono molto giovani o sono in età peri-menopausale, cioè o quando non si ha una cultura di tipo contraccettivo per cui si hanno rapporti senza nemmeno sapere le conseguenze che si possono avere senza prendere delle precauzioni oppure quando si è fatta contraccezione, si è stati attenti per 30 anni della propria vita e con l'avvicinarsi della menopausa si è più portati a diminuire le precauzioni e questo poi porta ad avere delle gravidanze indesiderate.

E' chiaro che le modificazioni ormonali vanno a determinare tutta una serie di disturbi clinici che sono di tipo diverso a seconda della situazione, cioè saranno diversi a seconda se ci troviamo nella pre-menopausa o in una fase di menopausa conclamata o se ci troviamo a distanza di tempo dalla menopausa, come effetti a lungo termine della riduzione dei livelli di estrogeni.

La menopausa potrà insorgere sia in maniera spontanea sia in maniera indotta, come nel caso di quella ragazza di 22 anni che aveva fatto un'irradiazione per cui, in rapporto all'assunzione di raggi, le ovaie erano diventate inutili. A volte capita di determinare una menopausa chirurgica: se ad una donna vado a togliere entrambe le ovaie, la donna va in menopausa. Quindi non è l'assenza dell'utero che porta la donna in menopausa bensì l'assenza delle ovaie, il non funzionamento delle ovaie. Secondo voi se io tolgo l'utero ad una donna di 30 anni, quella donna andrà in menopausa? No. Non avrà l'epifenomeno delle mestruazioni ma l'ovaio continua a funzionare normalmente, questa sarà una donna che probabilmente continua ad avere dei normali cicli ovulatori, avrà una normale produzione di estrogeni e progesterone, quindi tutti i disturbi da privazione ormonale non ce li ha, ha solo il fatto che, non avendo l'utero, non ha il segno della mestruazione che, ripeto, è l'evento sull'utero delle modificazioni ormonali. E' ovvio che non potrà avere gravidanze nel senso che forma gli ovociti ma non ci sarà né la fecondazione perché non

arrivano gli spermatozoi alle tube, anche se rimangono le tube, e non avrà soprattutto l'organo che accoglie l'embrione. Esistono procedure strane di riproduzione assistita in cui a volte la mamma ha portato avanti la gravidanza della figlia e può essere proprio per questo fatto: per esempio la figlia aveva avuto un'isterectomia post-partum a 30 anni, l'utero era rimasto atonico al momento del parto e, poiché perdeva molto sangue, si è dovuto asportare. La donna di 30 anni conserva una normale attività ovarica, semmai si possono prelevare gli ovociti di una donna, quegli ovociti possono essere inseminati dagli spermatozoi del partner per cui gli embrioni si riescono a formare, dopo però non si riesce ad avere che la donna porti avanti la gravidanza e avrebbe bisogno di un altro soggetto che porti avanti la sua gravidanza. Questa procedura in Italia è del tutto illegale (ma in molti Paesi sia europei che extra-europei è del tutto consentita) perché la legislazione italiana prevede che chi partorisce è la madre del bambino. Quando non c'era una legislazione al riguardo, poteva capitare che la madre che partoriva non era la madre genetica di quell'embrione e quindi con tutta una serie di ripercussioni. Tutto questo per dirvi che tecnicamente quella donna produce ovociti e può avere embrioni, è chiaro che non ha il sito dove andarli ad impiantare.

Quindi abbiamo una riduzione dei livelli di estrogeni. Considerate che non soltanto abbiamo una diminuzione dei livelli di estrogeni ma abbiamo anche una modifica del tipo di estrogeni che viene prodotto in menopausa. Gli estrogeni prodotti dalla donna possono essere: estradiolo, estrone, estriolo. L'estriolo è un ormone che viene prodotto solo in gravidanza. Il 17beta-estradiolo è prodotto generalmente dal follicolo, l'estrone è prodotto maggiormente a livello periferico, grasso sottocutaneo soprattutto, per trasformazione degli androgeni periferici in estrogeni. Quindi in menopausa avremo che la quota di estrogeni circolanti è soprattutto estrone e questo può andare ad interferire con la normale estrogenizzazione periferica.

Andando a vedere i disturbi, abbiamo detto che i disturbi della pre-menopausa sono essenzialmente in rapporto ai disturbi mestruali, quindi, nel periodo che precede la menopausa, in cui abbiamo livelli di estrogeni più alti non controbilanciati di progesterone, avremo una situazione sia di oligomenorrea sia di amenorrea saltuaria sia di fenomeni menometrorragici.

Come definisco se una donna è in menopausa?

Le chiedo la data dell'ultima mestruazione, se mi dice che ha avuto l'ultima mestruazione più di un anno fa, io dico che è in menopausa. Se l'ha avuta da meno di un anno, le dico: "non sono ancora sicuro se è in menopausa, aspettiamo un anno". Senza fare dei dosaggi ormonali e volendo definire la menopausa solo in base all'anamnesi, dirò alla donna che, finché non passa un anno dall'ultima mestruazione, lei non può considerarsi in menopausa e quindi non si può nemmeno considerare che non può avere figli per cui le consigliamo, visto che i periodi di amenorrea possono essere anche piuttosto lunghi, 6-7-8 mesi e poi riprende l'attività e quella attività può essere anche ciclo ovulatorio, le consigliamo comunque di prendere precauzioni per almeno un anno dalla data dell'ultima mestruazione. Dopo un anno le chances sono estremamente basse. E' chiaro che se questo le capita a 35 anni è un conto, se le capita a 55 ne è un altro, per cui il rischio di una ripresa dopo un certo periodo di tempo è significativamente più basso quanto più alta è l'età a cui accade.

Tornando ai disturbi, **nella pre-menopausa** possono insorgere anche dei fenomeni vasomotori, cioè dei disturbi neurovegetativi possono insorgere anche in una fase preliminare, cioè quando ancora la donna ha le mestruazioni. I disturbi neurovegetativi sono tutta una serie di disturbi che sono estremamente frustranti per la donna e sono quelli che poi fanno vivere molto male il periodo della menopausa. Essi sono: vampate di

calore, sudorazioni, palpitazioni, disturbi del sonno, maggiore irritabilità, maggiore tendenza alla depressione, minore capacità di attenzione, tutti fattori che rientrano nel corteo sintomatologico della sindrome neurovegetativa, per la quale c'è una stadiazione, cioè una quantizzazione dell'entità dei disturbi. Questi possono comparire molto prima della data dell'ultima mestruazione.

Nella menopausa conclamata, invece, i disturbi possono essere a breve, medio e lungo termine. Abbiamo detto che i disturbi a breve termine sono essenzialmente una sintomatologia neurovegetativa, a medio termine abbiamo un'amenorrea, cioè la donna non ha più mestruazioni. Vi sono tutta una serie di modifiche dell'organismo, proprio in rapporto ai livelli bassi di estrogeni: cominciamo ad avere un'atrofia della mucosa vaginale, una secchezza cutanea, un'atrofia di cute e sottocute, che logicamente sono variabili da persona a persona e peggiorano con l'aumentare dell'età. Quindi non è una problematica che insorge improvvisamente da zero, è una problematica che via via si accresce nel tempo. Per esempio, un problema di secchezza vaginale lo si osserverà via via più ingravescente col passare del tempo, un problema di secchezza cutanea, di ridotto trofismo del sottocute e muscolare si accentua col passare del tempo. Poi esistono tutta una serie di patologie che si accentuano in rapporto all'ipoestrogenismo. La prima è l'osteoporosi. Essa è una patologia di tipo ortopedico per cui si insorgono di fratture spontanee. E' sicuramente una patologia della terza età, è difficile che una donna di 50 anni abbia un'osteoporosi però sicuramente dipende da un'aumentata rarefazione delle ossa, rarefazione che se la vogliamo andare a prevenire la dobbiamo prevenire molto tempo prima, ancora prima della menopausa e che sicuramente si slatentizza e aumenta nel suo catabolismo dalla menopausa in poi. Finché ci sono livelli di estrogeni adeguati, essi facilitano la formazione dell'osso e impediscono la sua distruzione accelerata. Livelli bassi di estrogeni, invece, provocano un aumentato catabolismo dell'osso. La massa ossea è costituita da una fase in cui si forma il picco di massa ossea fino al punto di massima concentrazione di massa ossea e poi abbiamo una fase decrescente. Dipende dalla velocità della fase decrescente se quella donna è a rischio di sviluppare un'osteoporosi. Un'altra patologia tipica **della post-menopausa** è la patologia cardiovascolare nella donna. Prima della menopausa la donna non ha mai patologie cardiovascolari perché gli estrogeni endogeni hanno un ruolo protettivo sul cardiovascolare. In post-menopausa la riduzione dei livelli di estrogeni rende la donna come l'uomo, quindi esposta al rischio vascolare, sia al rischio cardiovascolare che a quello vascolare cerebrale, per cui l'incidenza di infarti e di strokes aumenta significativamente nelle donne in post-menopausa e diventa analoga a quella degli uomini di pari età. Mentre a 40 anni solo l'uomo muore d'infarto, la donna quasi mai, a 60 muoiono d'infarto sia gli uomini che le donne alla stessa identica maniera, proprio perché è venuto a mancare il ruolo protettivo degli estrogeni.

SCHEMATIZZANDO:

PERIMENOPAUSA

FISIOPATOLOGIA:

- Cicli anovulatori
- Perdita attività ciclica ipotalamica
- Incapacità di risposta ovarica alle gonadotropine
- Rapida riduzione degli estrogeni
- Forte aumento di gonadotropine (FSH)

- OLIGOMENORREA
- AMENORREE SALTUARIE
- SALTUARI FENOMENI VASOMOTORI
(vampate di calore, sudorazioni, palpitazioni, disturbi del sonno)
- OSTEOPOROSI INIZIALE

Fattori di rischio:

- Screenin goncologico
- Perdita dimassa ossea
- Screening MCV

POSTMENOPAUSA

FISIOPATOLOGIA:

- Cessazione produzione estradiolo ovarico
- Bassi livelli di estrogeni
- Ulteriore elevazione di FSH
- Ulteriore elevazione LH
- AMENORREA POSTMENOPAUSALE
- FENOMENI VASOMOTORI
- ATROFIA MUCOSA VAGINALE
- DISTURBI URINARI
- ATROFIA MAMMELLE CUTE
- OSTEOPOROSI (rischio di fratture)
- AUMENTATO RISCHIO DI PATOLOGIA CORONARICA

DIAGNOSI:

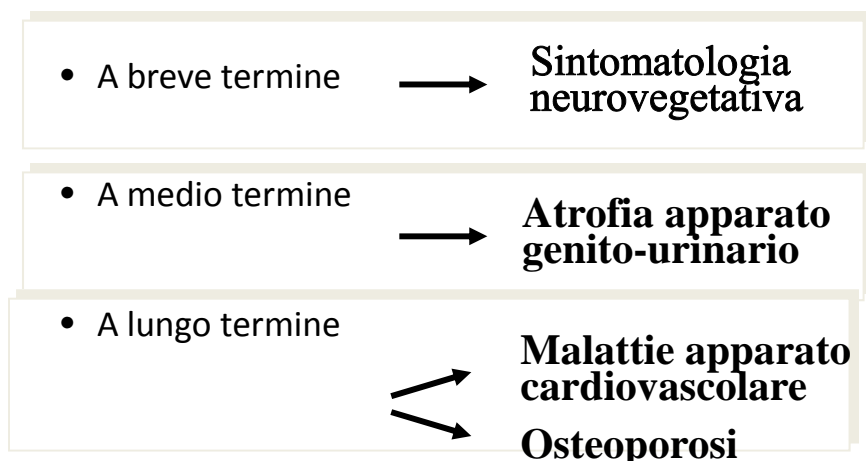
Quindi abbiamo detto che la diagnosi di menopausa la facciamo facendo i dosaggi ormonali: facendo il dosaggio di FSH avremo livelli superiori a 30 pg/mL e facendo il dosaggio di estradiolo livelli intorno a 20 pg/mL. Spesso nella fase preliminare, ripeto, abbiamo livelli di estrogeni alti, cioè intorno a 100-150, con livelli di FSH che possono sia essere superiori a 30 sia più bassi, fra 15 e 30. Comunque tutti i disturbi da ipoestrogenismo avvengono solo se i livelli di estrogeni sono inferiori (il prof. dice superiori ma credo si sbagli) a 20-25 pg, per livelli superiori non sono disturbi da ipoestrogenismo anzi, al contrario, vi possono essere dei disturbi da iperestrogenismo relativo. Cioè se una donna viaggia su livelli di estrogeni intorno a 100-150, è una donna che ha un rischio maggiore di sviluppare un cancro dell'endometrio, una patologia iperplastica a livello dell'utero o una patologia mammaria, cioè tutte le patologie estrogeno-dipendenti, per cui a quella donna dovremo ogni tanto darle un po' di progesterone in maniera tale da antagonizzare gli effetti degli estrogeni e farla ogni tanto mestruare. Se invece do del

progesterone ad una donna che ha livelli di estrogeni inferiori a 30 pg quella donna non mestrúa perché tali livelli di estrogeni non portano a modifiche dell'endometrio. Se io do il progesterone ad una donna che non ha avuto modifiche dell'endometrio quella donna non mestrúa perché il progesterone non agisce sull'endometrio, agisce solo sull'endometrio che è stato preparato da livelli adeguati di estrogeni. E una delle prove per capire i livelli di estrogeni endogeni, non volendo fare i dosaggi ormonali, è il test al progesterone: se viene da me una donna che da 3 mesi non ha le mestruazioni, io le posso dare del progesterone, le do una compressa da 10 mg per 10 giorni, poi le faccio 2 fiale di progesterone naturale da 100 mg per 2 giorni, quindi le do un forte carico ormonale di progesterone e la donna può mestrúare o non mestrúare. Se mestrúa, significa che aveva dei livelli di estrogeni sufficienti a modificare l'endometrio.

Se non mestrúa, significa o che è gravida, perché se io do il progesterone e il progesterone non toglie il sospetto potrebbe anche darsi che è gravida e allora io le do il progesterone naturale perché se ho un dubbio di questo genere le devo dare il progesterone naturale che non è controindicato in una gravidanza iniziale, oppure che ha dei livelli di estrogeni talmente bassi, un'endometrio talmente sottile che non risponde alla stimolazione con progesterone. E' chiaro che generalmente prima di dare il progesterone io faccio un controllo ecografico: se ho livelli alti di estrogeni avrò anche un endometrio ben rappresentato all'ecografia, se invece ho livelli di estrogeni molto bassi avrò un endometrio molto sottile. Però se non avessi L'ECOGRAFIA e voglio comunque sapere il clima ormonale, questo è un test classico, do del progesterone e vediamo che succede.

Quindi abbiamo detto che le sequele della menopausa possono essere a breve, medio e lungo termine.

MENOPAUSA: SEQUELE



Abbiamo detto a lungo termine atrofia dell'apparato genito-urinario. Perché? Perché da un punto di vista embriologico il terzo distale della vagina ha la stessa origine embriogenetica dell'uretra e della regione trigonale e quindi sono tutte sensibili agli stimoli estrogenici. Quindi avremo delle modificazioni non solo a livello di secchezza vaginale ma anche di

funzionalità urinaria, per cui avremo una maggiore lassità del tessuto peri-uretrale e quindi si ha generalmente una riesacerbazione di patologie di tipo disfunzionale o anatomico che portano ad incontinenza urinaria. L'incontinenza urinaria è una patologia abbastanza frequente nella donna, tipica dell'età post-menopausale, peggiora nel post-menopausa avanzato ma può cominciare anche nell'immediato post-menopausa.

Per quanto riguarda i disturbi neurovegetativi, *Kuppermann* ha elencato tutti i disturbi, per ogni disturbo dava da 1 a 3 a seconda dell'entità della sintomatologia in maniera tale che si ha un indice che ci permette di quantizzare l'entità dei disturbi in maniera tale da monitorare anche il miglioramento della sintomatologia in rapporto alla terapia. Considerate che le vampate di calore e la sudorazione è la sintomatologia più disturbante e vi è un'estrema variabilità: ci sono delle persone che hanno 1 o 2 vampate al giorno, le quali non necessitano di terapia, ma ci sono anche persone che hanno 15-20 vampate al giorno. La vampata di calore è una sensazione improvvisa di estremo calore, con aumento della vascolarizzazione (penso che il prof. intenda che si ha vasodilatazione), la donna riferisce come se le andasse il sangue in testa, dura 30 secondi, 1 o 2 minuti e poi scompare per poi ripresentarsi in maniera improvvisa, per cui sicuramente è estremamente disturbante l'attività lavorativa normale o anche l'attività quotidiana non lavorativa.

DISTURBI NEUROVEGETATIVI (KUPPERMAN INDEX)

- VAMPATE DI CALORE
- SUDORAZIONE
- DEPRESSIONE
- AFFATICABILITÀ
- CEFALEA
- PARESTESIE
- DISTURBI DEL SONNO
- IRRITABILITÀ
- VERTIGINI
- DOLORE OSSEO
- PALPITAZIONI

La patogenesi dei disturbi neurovegetativi : non sono tanto i livelli bassi di estrogeni quanto è la variabilità dei livelli di estrogeni che determina la sindrome neurovegetativa, cioè è il passaggio da livelli alti a livelli bassi per poi ritornare a livelli alti che generalmente determina i disturbi neurovegetativi. La dimostrazione è il fatto che una donna in menopausa conclamata quasi mai ha sintomi neurovegetativi, essi compaiono prima, perché vi sono livelli oscillanti, non durano mai moltissimo tempo ma, quando la donna si è stabilizzata su livelli di estrogeni molto bassi, generalmente scompaiono.

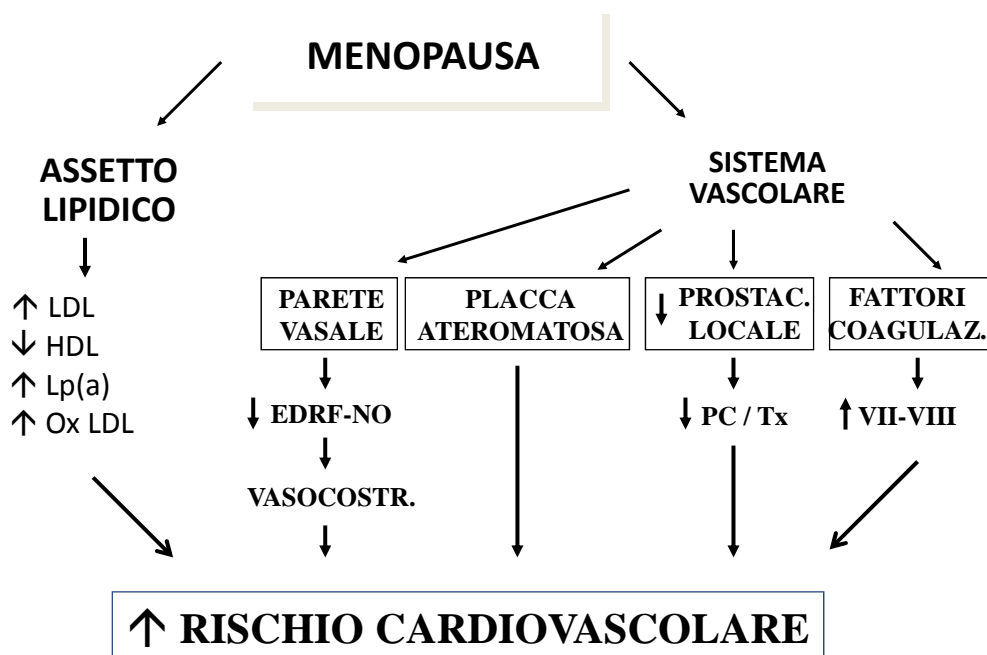
ATROFIA URO-GENITALE

Quindi abbiamo detto che l'azione degli estrogeni a livello urinario e vaginale determina un'aumentata incidenza di vaginiti, un'aumentata incidenza di infezioni, perché non vi è un adeguato trofismo vaginale, si ha anche una modificazione dei batteri saprofiti cioè di quelli che generalmente si trovano in vagina e che impediscono la colonizzazione da parte di batteri patogeni. Vi è un'aumentata secchezza vaginale e quindi si ha un'aumentata

difficoltà durante i rapporti, per cui si può avere una dispareunia, che generalmente è una dispareunia superficiale, cioè al momento della penetrazione, a differenza di quando abbiamo parlato dell'endometriosi, per esempio, che ci dà una dispareunia profonda, qui generalmente è superficiale e questo ci dà un'idea di secchezza vaginale e di bruciore. E così aumenta la ritenzione urinaria, aumenta l'urgenza minzionale, cioè la donna avverte uno stimolo impellente e non riesce a raggiungere il bagno, aumenta la frequenza, di giorno ma soprattutto di notte per cui si determina una nicturia, e può comparire incontinenza.

↑ RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Abbiamo detto che la menopausa determina un aumentato rischio cardiovascolare. Perché? Perché in menopausa la diminuzione dei livelli di estrogeni modifica sia l'assetto lipidico sia il sistema vascolare. Si hanno delle modificazioni dell'assetto lipidico nel senso che si ha un aumento delle LDL, una diminuzione delle HDL, che è la frazione protettiva, e quindi si ha un aumentato rischio. Si ha anche un aumento della lipoproteina A, che è un fattore di rischio indipendente dalle LDL e HDL, ma vi sono anche una serie di azioni dirette sul sistema vascolare, sia mediante un'aumentata vasocostrizione a livello della parete vasale sia mediante un aumento della deposizione della placca ateromatosa sia mediante una diminuzione della produzione di prostaciclina locale etc. Non importa che sappiate i vari fattori, basta che sappiate che in menopausa vi è un aumentato rischio cardiovascolare, sia per modificazioni dell'assetto lipidico sia per un'azione diretta sul sistema vascolare.



RISCHIO OSTEOPOROTICO

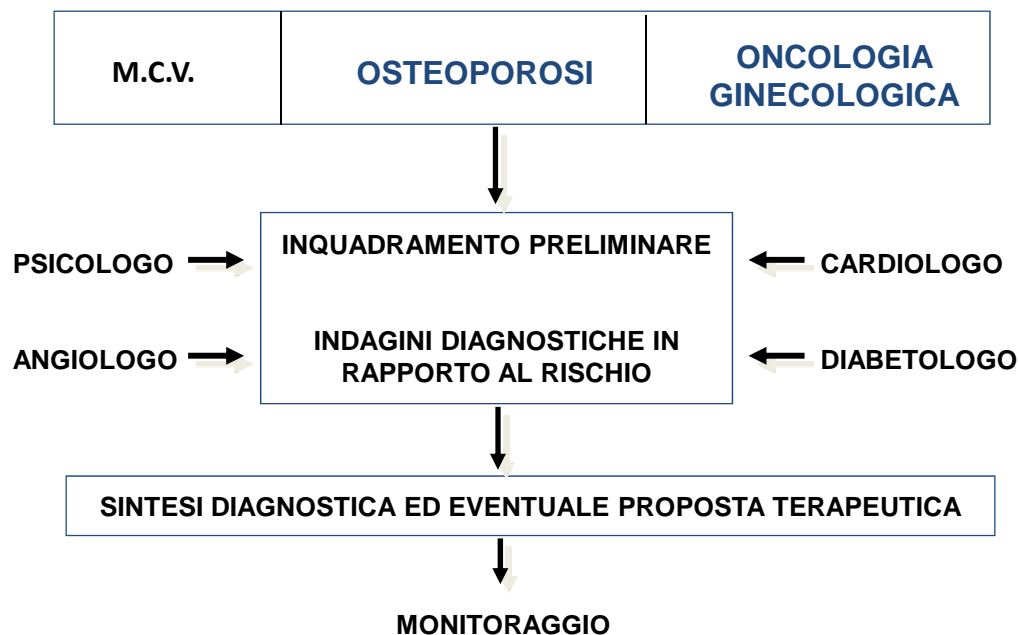
Questo è quello che ci siamo detti prima in rapporto al rischio osteoporotico: vedete che la formazione dell'osso è prevalente rispetto al riassorbimento nell'età giovanile, si raggiunge un picco di massa ossea, questo picco di massa ossea rimane più o meno invariato per un certo periodo di tempo e poi diminuisce. L'entità della diminuzione è variabile sia da

quando insorge la menopausa (se una donna ha la menopausa a 30 anni inevitabilmente la fase discendente incomincia ad una età inferiore per cui a 80 anni avremo sicuramente un rischio maggiore. Considerate che l'andamento della massa ossea dipende molto da come si è formato il picco di massa ossea, da che tipo di massa ossea si ha.

Ciò significa che tutta una serie di disturbi NUTRIZIONALI dell'adolescenza sono fondamentali nel processo di osteoporosi tardiva : un'anoressica sicuramente sarà un'osteoporotica a 80 anni perché avrà sviluppato un picco di massa ossea talmente poco soddisfacente che sicuramente avrà un aumentato catabolismo per cui sicuramente avrà un rischio molto più alto rispetto ad una donna che invece non ha avuto alterazioni. E così se una donna decide di avere *provocato*(?) amenorrea secondaria, livelli bassi di estrogeni in età giovanile le porteranno sicuramente un rischio molto maggiore rispetto alle altre coetanee normomestruate ad avere delle alterazioni in fase tardiva. Per cui una prevenzione dell'osteoporosi non solo la dobbiamo fare in menopausa ma la dobbiamo cominciare, quando parliamo di contraccezione, con le ragazze perché è là che si va poi a giocare il picco di massa ossea.

Quindi, se afferisce al nostro ambulatorio di menopausa una donna, noi sicuramente dobbiamo prendere a carico la donna nella sua interezza e quindi fare tutta una serie di indagini, non solo di pertinenza ginecologica ma dobbiamo essere capaci di andare a screenare tutte le possibili patologie. Quindi dovremo andare a screenare il suo rischio cardiovascolare, il suo rischio osteoporotico, il suo rischio oncologico. Una donna che deve fare screening delle neoplasie ginecologiche deve pensare che deve fare screening del cancro della portio, del cancro dell'endometrio, del cancro dell'ovaio e del cancro della mammella, per cui deve attuare in maniera periodica delle indagini finalizzate a scoprire il rischio personale in rapporto a questo tipo di patologie. Se è sintomatica andrà direttamente a fare degli accertamenti di secondo livello, se non è sintomatica dovrà comunque entrare in protocolli di screening che, in quanto tali, devono essere poco dispendiosi, poco fastidiosi e aperti alla più ampia popolazione. Sicuramente lo screening più eclatante è quello del cancro del collo dell'utero mediante il Pap-test perché il collo dell'utero è esterno per cui si riesce a vedere e a fare una citologia in maniera molto facile. Si deve fare lo screening anche del cancro del corpo dell'utero mediante un'ecografia, si deve fare lo screening del cancro della mammella mediante un'autopalpazione e indagini strumentali periodiche, si deve fare lo screening del cancro dell'ovaio mediante un'ecografia. Per cui la donna che viene da noi che ha le vampate di calore, io sicuramente devo vedere il suo rischio personale oncologico, il suo rischio cardiovascolare e il suo rischio osteoporotico e quindi la inquadrò, farò una serie di indagini che possono essere leggermente diverse in rapporto al rischio personale che ogni donna ha e, in base alla diagnosi e alla sintomatologia che ha, poi valuterò se necessita solo di follow-up periodici nel tempo o se necessita di determinate terapie. Quindi, se una donna viene nel mio ambulatorio di menopausa, le farò fare una mammografia, un Pap-test, un'ecografia transvaginale per vedere lo spessore dell'endometrio e l'eco TV permette anche di vedere l'ovaio. Poi, in rapporto alla risposta, deciderò se farle delle indagini di 2° livello che per la portio sarà la colposcopia per una biopsia mirata, per l'endometrio sarà l'isteroscopia, per l'ovaio la valutazione di determinati marcatori ed eventualmente la laparoscopia, per la mammella sarà fare un'eco ed eventualmente un'agobiopsia. Mi sembra fondamentale che sappiate che gli screening noi li dobbiamo fare nella donna asintomatica, quindi, se viene da noi una donna con le vampate di calore, approfittiamo che è venuta da noi per la soluzione delle vampate di calore e le facciamo uno screening oncologico. Oltretutto non è corretto darle una terapia ormonale se io non conosco il suo rischio oncogeno perché poi parleremo di che rischio ha la terapia ormonale di determinare un tumore e sicuramente,

se già ha un tumore, la terapia ormonale lo fa crescere molto più veloce. Mentre si può discutere all'infinito sul rischio in più che determina la terapia ormonale nel determinismo di un tumore, sicuramente, se già c'è un tumore in fase iniziale, lo fa crescere molto più rapidamente. Quindi, affianco al rischio oncologico, dobbiamo definire il rischio osteoporotico e il rischio cardiovascolare. Rischio osteoporotico significa che sarà un rischio di prima e dopo l'anamnesi. E' chiaro che l'anamnesi è fondamentale perché alla donna in menopausa dovrò fare delle domande mirate. Le dovrò chiedere, tornando al rischio oncologico, se ha un familiare con patologia mammaria, perché il cancro della mammella ha una familiarità; le dovrò chiedere se ha avuto più partner e qual è il suo vissuto sessuale, perché il cancro della portio ha una maggiore incidenza in donne che hanno avuto più partner e che hanno avuto delle infezioni sessuali; nella donna che è obesa, che è un fattore di rischio per il cancro dell'endometrio, le dovrò fare altre domande. E così le dovrò chiedere che mangia, non perché mi interessa sapere le sue abitudini alimentari, ma perché una donna che non assume mai latte probabilmente avrà una dieta povera di calcio e quindi potrebbe essere a maggiore rischio osteoporotico. Quindi dovrò farle una serie di domande per analizzare il rischio osteoporotico e cardiovascolare. Poi, se ci sono delle patologie specifiche, le smistiamo agli altri specialisti. Spessissimo ci capita di vedere donne ipertese che non sapevano nemmeno di esserlo oppure con transaminasi alte o con colesterolo altissimo, non riferibile soltanto ad un colesterolo di tipo alimentare o alla menopausa, che necessitano immediatamente di una consulenza di tipo internistico o di tipo diabetologico o di tipo angiologico, se hanno delle alterazioni dei fattori della coagulazione.



TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE

Una volta fatto questo, poi rientriamo nel problema delle terapie ormonali sostitutive (T.O.S.). Le T.O.S. partono dal presupposto teorico che, se la donna in menopausa ha una serie di disturbi da bassi livelli di estrogeni, le somministro gli estrogeni che a lei mancano e le faccio passare tutti i disturbi. Questa era la filosofia che ha portato all'utilizzo di una T.O.S. in tutte le donne in menopausa. Si è cominciato con una estrema leggerezza per cui, ad esempio, negli USA si è dato l'estrogeno a tutte le donne e si è visto, dopo un certo periodo di tempo, che era aumentato in maniera pazzesca il numero dei cancri dell'endometrio. Per cui si è visto che alla donna non si possono dare estrogeni non controbilanciati dal progesterone perché, se io do ad una donna in menopausa estrogeni non controbilanciati, io aumento di molto il rischio di cancro dell'endometrio. Per cui si è passati a dire: la donna con l'utero che vuole fare T.O.S. deve fare estrogeni e progesterone. Anche se il progesterone ha un effetto antagonizzante sugli effetti positivi degli estrogeni, però il rischio di farle venire un tumore dell'endometrio è estremamente alto. Poi si è passati a dire: facciamo questa terapia a tutte per il periodo di tempo quanto più lungo possibile perché così si riduce il rischio di infarto, il rischio di osteoporosi etc. Questo era agli inizi degli anni '90-95. Poi sono usciti in letteratura una serie di lavori che dicevano che, effettuando le terapie per lungo tempo, si aumentava il rischio di cancro, soprattutto aumentava il rischio di cancro della mammella. Per cui c'è stato un periodo di demonizzazione in cui non si poteva fare assolutamente nessuna T.O.S. Adesso siamo bene o male in una fase di equilibrio in cui le T.O.S. si devono fare, in maniera ponderata e dietro giustificazioni. Quando facciamo una T.O.S.? La facciamo sicuramente per ridurre i disturbi a breve termine. Quindi adesso una T.O.S. la facciamo esclusivamente come terapia dei disturbi neurovegetativi mentre non la facciamo più come prevenzione di patologie sistemiche a medio o lungo termine. Questa indicazione, che era diminuzione del rischio di osteoporosi e delle malattie cardiovascolari, non è più un'indicazione, tranne che in casi eccezionali, nel senso che alla donna che va normalmente in menopausa a 50 anni non le diamo una T.O.S., se è completamente asintomatica e se non ha nessun particolare fattore di rischio, non le facciamo una terapia preventiva. E' chiaro che se una donna va in menopausa a 30 anni sicuramente necessita di una T.O.S. perché il suo rischio è troppo alto. Quindi sarà una terapia che andremo a fare personalizzata in rapporto ai rischi personali. Quali sono le terapie che possiamo dare?

TERAPIE

Nella realtà la terapia è una: un estrogeno più o meno associato ad un progestinico. Gli estrogeni non cambiano molto, generalmente è sempre l'estradiolo, quello che cambia nei vari prodotti è il tipo di progestinico. C'è una grossissima ricerca farmacologica, un grossissimo impegno delle aziende farmaceutiche con una grande concorrenza fra di loro per chi ha il progestinico migliore. Il progestinico migliore è quello che si avvicina quanto più possibile al progesterone naturale. I progestinici hanno tutta una serie di effetti che possono essere collaterali o ricercati e che sono sia di tipo androgenizzante, sia di attività mineralcorticoide etc. e quindi, in rapporto a quello che si va cercando, si utilizza il progestinico con i minori effetti, ad esempio, androgenizzanti o con i maggiori effetti androgenizzanti. Questi progestinici avranno strutture chimiche simili al progesterone naturale ma non identiche ed effetti diversi, per cui progestinici di I, II, III generazione e così via. Questi farmaci li dobbiamo associare e la via di somministrazione è diversa, per cui noi dobbiamo vedere per quanto tempo somministrarli e come somministrarli. Li posso dare per via orale, per via transdermica, per via vaginale, per via intravasale. Le possibilità

di assorbimento sono diverse e logicamente gli effetti saranno diversi perché la metabolizzazione è diversa. La terapia è diversa a seconda se la donna ha o non ha l'utero. Se la donna ha l'utero, deve fare estrogeni e progesterone perché il progesterone è antagonizzante gli effetti degli estrogeni sull'utero. Se io non do per almeno 12 giorni al mese l'effetto del progesterone, aumento il rischio di cancro dell'endometrio. L'associazione fra estrogeni e progesterone può essere o di tipo combinato continuo o di tipo sequenziale. Di tipo sequenziale significa che do prima gli estrogeni e poi do estrogeni e progesterone, mimo quello che succede in natura, quindi do prima gli estrogeni e poi associo agli estrogeni il progesterone per 12 giorni, poi glielo sospendo e la donna avrà le mestruazioni. Quindi do un estrogeno per 21 o 25 giorni, un progestinico per 12 giorni dal 13° giorno di ciclo, poi sospendo e la donna mestrua: questa è una terapia sequenziale, che potrà essere sequenziale ciclica o sequenziale continua a seconda se faccio 7 giorni di intervallo oppure no. L'altro tipo di terapia che posso fare è una terapia combinata, in cui do sempre estrogeni e progesterone insieme, cioè faccio quello che normalmente faccio con la pillola contraccettiva. Anche in questo caso posso darli in maniera ciclica o continua. Hanno effetti leggermente diversi, i dosaggi sono leggermente diversi nel senso che in una combinata continua do livelli di progesterone più bassi al giorno rispetto a quelli che do nella sequenziale però nel mese do bene o male gli stessi livelli sia di estrogeni che di progesterone. Si è visto che per terapie superiori ai 5 anni aumenta il rischio di cancro della mammella, sia se la fanno in combinata continua sia se la fanno in sequenziale. Il rischio aumenta in maniera piuttosto blanda nel senso che su 1000 pazienti che assumono l'estroprogestinico ho 6 cancri in più ma, poiché è una differenza statisticamente significativa, lo devo comunicare alla paziente. Il dosaggio di estrogeni può essere diverso, prima si partiva con 50 gamma di estrogeno, adesso i dosaggi che noi diamo sono più bassi e quindi partiamo con 20-25 gamma. Sono dosaggi estremamente più bassi di quelli che noi diamo nell'estroprogestinico per contraccezione perché la finalità è diversa: mentre quando do l'estroprogestinico per contraccezione mi servono degli ormoni che blocchino l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, qui non mi servono ma mi serve solo il livello minimo di estrogeni che mi elimini i disturbi da privazione estrogenica. Quindi lo scopo è diverso. Se io dessi ad una donna di 30 anni la terapia che do per la menopausa, quella donna ovula normalmente, nel senso che non blocca l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Se io dessi ad una donna di 50 anni la pillola contraccettiva sicuramente le tolgo i disturbi però sicuramente le aumento il rischio di effetti collaterali perché le do dei prodotti a dosaggio più alto, per cui le aumento il rischio soprattutto di alterazioni del vascolare, cioè le aumento il rischio trombotico. Esso è presente sia nella contraccezione ormonale che nella terapia sostitutiva. Io devo capire qual è il mio scopo perché, se io uso la pillola per la contraccezione, devo usare il dosaggio minore che mi permetta di bloccare l'ovulazione e di non avere effetti collaterali. Se io invece voglio la prevenzione dei disturbi, mi bastano livelli più bassi. Comunque ad entrambe le donne dirò: "guardi, lei ha un rischio leggermente aumentato di patologia trombotica". Perché nelle donne che fanno contraccezione questo lo enfatizziamo ma non moltissimo? Perché esse hanno un'età molto più bassa, nelle donne di 50 anni il fattore età è molto più importante. Se poi mettiamo il fumo, che è il maggiore fattore di rischio oltre questi due, io sicuramente una pillola contraccettiva ad una donna sopra i 40 anni che fuma molto non gliela do, perché la somma di 3 fattori di rischio mi rende il rischio molto alto.

Cosa sono i *fitoestrogeni*?

I fitoestrogeni non sono dei farmaci, sono degli integratori alimentari. Nascono dall'osservazione che le donne cinesi non hanno disturbi menopausali perché hanno una dieta ricca di soia e nella soia vi sono delle sostanze naturali, vegetali, che hanno azione simil-estrogenica per cui, se si ha una supplementazione con la dieta di sostanze derivate

dalla soia, si ha una supplementazione di sostanze ad azione estrogenica che si è visto hanno degli effetti blandi tipo estrogeni. Oggi vengono utilizzati molto perché i fitoestrogeni sono entrati in commercio quando contemporaneamente vi è stata una demonizzazione della T.O.S. per cui hanno trovato un pabulum facilissimo di diffusione. Il limite è che, non essendo dei farmaci, non sono sottoposti a nessun controllo per cui non si sa assolutamente che c'è in questi prodotti e a che servono. Ora c'è una discreta letteratura scientifica al riguardo, sicuramente degli effetti positivi ce li hanno, l'impressione personale è che hanno un effetto sulla sintomatologia neurovegetativa, nei casi molto forti di sindrome neurovegetativa bisogna passare alla terapia ormonale.

Esistono anche delle T.O.S. che non sono un'associazione di estrogeni e progesterone, come il *tibolone*. Esso è un particolare tipo di estrogeno che non ha nessuna azione sull'endometrio e quindi non necessita di un progestinico. Non so se voi avete letto su qualche rivista ad esempio di donne, l'introduzione del cerotto che migliora la libido, cioè che aumenta il desiderio sessuale. Una delle problematiche che si osservano nella post-menopausa è la diminuzione del desiderio sessuale che può essere anche disgiunto dalla secchezza vaginale. Sicuramente se il rapporto è più doloroso, si ha meno voglia di avere rapporti, però non necessariamente aumentando la lubrificazione vaginale migliora la qualità del rapporto, perché si ha un minore desiderio. Adesso è entrato in commercio un prodotto che migliora il desiderio sessuale. Esso è fatto da estrogeni e da androgeni. Perché androgeni? Perché si è visto che la libido, sia nel maschio che nella donna, è dipendente soprattutto dai livelli di androgeni. La menopausa può determinare delle modificazioni non soltanto dei livelli di estrogeni ma anche dei livelli di androgeni, soprattutto le menopause chirurgiche. Allora il motivo di terapia è dato soprattutto dalle donne giovani che vanno in menopausa chirurgica, che potrebbero avere un profondo rebound sul desiderio sessuale e allora si potrebbe dare un po' di estrogeno a livello locale per migliorare il trofismo e dare un cerotto agli androgeni che ripristina quei livelli di androgeni basali, fisiologici, bassi che normalmente, in maniera fisiologica, interagiscono con il desiderio sessuale.