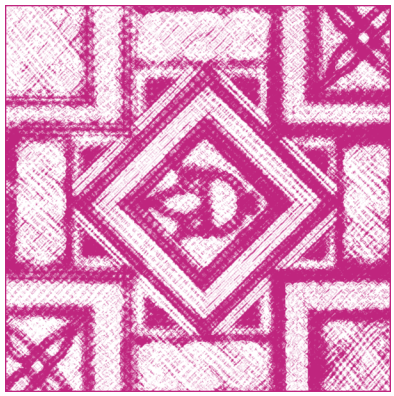
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°135 -Settembre 1999 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio *Italiano*



Orlando Chieffi Giovanni Bonfirraro

Raffaele Fimiani

La menopausa

A cura di Giovanni Bonfirraro

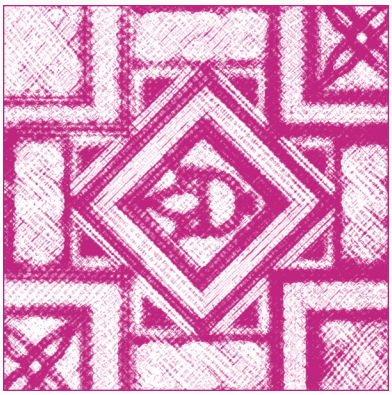
Con la collaborazione di: A. Cresti, N. Niccolini, V. Orlando, L. Paciarelli, M.R. Scibilia, V. Zambelli

135

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

Caleidoscopio
Italiano



Orlando Chieffi Giovanni Bonfirraro

Raffaele Fimiani

Istituto Policattedra di Ginecologia ed Ostetricia
Patologia Ostetrica e Ginecologica
Policlinico Careggi - Università degli Studi
Firenze

La menopausa

A cura di Giovanni Bonfirraro

Con la collaborazione di: A. Cresti, N. Niccolini, V. Orlando, L. Paciarelli, M.R. Scibilia, V. Zambelli

135

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

Tra gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale per il 1998-2000 troviamo quello di contrastare le principali patologie. Le prime, tra quelle indicate, sono le malattie cardio- e cerebrovascolari.

La menopausa, come è noto, è una condizione caratterizzata da un rischio maggiore per queste patologie, venendo meno l'effetto *protettivo* degli estrogeni. Analizzando le strategie dello stesso Piano, vediamo che le risorse dovrebbero spostarsi dalla cura alla prevenzione, dalla generalità della popolazione ai gruppi a rischio. La menopausa rappresenta quindi, anche sotto questo punto di vista una *laboratorio* importante perché è una condizione a rischio epidemiologicamente rilevante: 24,5 milioni di donne ogni anno nel mondo stanno andando incontro a questa particolare fase della loro vita e nel 2030 circa 1,2 miliardi di donne avranno un'età uguale o superiore ai 50 anni. Inoltre, le donne che, mediamente intorno ai 50 anni in Occidente andranno incontro alla menopausa, si troveranno con una spettanza di vita davanti a loro di altri trenta anni.

La prevenzione ed il medico hanno quindi un ruolo estremamente importante per contrastare le complicazioni che possono insorgere dopo questo periodo, ruolo ancor più importante se si tiene presente che, in base ad alcuni sondaggi effettuati, sono poche le donne che associano l'opportunità di una terapia sostitutiva con la prevenzione del rischio cardiovascolare, di osteoporosi o della malattia di Alzheimer mentre la maggior parte considera la depressione e l'irritabilità le principali problematiche.

Pertanto questa monografia rappresenta una grande occasione di chiarimento, di approccio globale al tema e può costituire quindi una miniera di informazioni e conoscenze che possono avere un reale ruolo preventivo se tesaurizzate di inestimabile valore sociale ed umano, come ogni azione che tenda alla prevenzione piuttosto che cercare di porre rimedio a condizioni che ormai non lasciano ampi margini di intervento pur richiedento spesso dei costi elevatissimi.

Così, dopo un intenso lavoro durato tre anni, ecco questa completa monografia che può costituire un prezioso ausilio in questa filosofia della pre-

venzione e della massima attenzione a quella che ormai rappresenta una parte rilevante della vita di molte donne. Gli Autori, che operano presso l'Università degli Studi di Firenze, ci hanno regalato un lavoro che sicuramente tutti apprezzerete.

Il Prof. Orlando Chieffi, è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Siena, ha conseguito la specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia presso l'Università degli Studi di Firenze, quindi la Libera Docenza in Chimica Biologica ed in Clinica Ostetrica e Ginecologica.

Attualmente, presso l'Università degli Studi di Firenze, è professore associato di Ginecologia ed Ostetricia, professore presso la Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia, nonchè Presidente del Diploma Universitario Ostetrica/o. E' inoltre Direttore dell'Unità Operativa di Patologia Ostetrica e Ginecologica dell'Università degli Studi di Firenze. E' Autore di numerose pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali in campo ostetrico e ginecologico.

Il Prof. Giovanni Bonfirraro ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Firenze. Presso la stessa Università ha conseguito la specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia e la specializzazione in Anestesia e Rianimazione. Ha quindi conseguito la specializzazione in Oncologia Medica presso l'Università degli Studi di Roma. E' professore associato di Patologia Ostetrica e Ginecologica presso presso l'Università degli Studi di Firenze e professore a contratto della Scuola di specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia. E' Autore di numerose pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali in campo ostetrico e ginecologico

Dott. Raffaele Fimiani si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Napoli ottenendo la menzione d'onore per la carriera universitaria. Nel 1996 ha conseguito la Specializzaione in Ginecologia ed Ostetricia presso l'Università degli Studi di Firenze e successivamente ha maturato esperienze lavorative in diversi ospedali del Regno Unito. Anche il dottor Fimiani è Autore di numerose pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali in campo ostetrico e ginecologico.

Sergio Rassu

Capitolo 1: l'evento menopausa

Generalità

Dal punto di vista fisiologico, per menopausa si intende l'arresto definitivo ed irreversibile del fenomeno mestruale, quale espressione clinica dell'esaurimento funzionale dell'ovaio. L'età media di insorgenza della menopausa nel Mondo Occidentale è variabile tra i 46 ed i 52 anni. Essa è andata aumentando nel corso degli ultimi decenni soprattutto a seguito di un consistente miglioramento delle condizioni ambientali e sanitarie.

La diagnosi di menopausa si può porre unicamente in modo retrospettivo. Il criterio diagnostico di base è un periodo minimo di amenorrea di 6-12 mesi accompagnato o meno dai tipici disturbi di origine neurovegetativa.

Per *perimenopausa* si intende l'insieme della premenopausa e della postmenopausa, a cavallo della menopausa vera e propria; per *climaterio* un periodo più vasto, che comprende premenopausa, menopausa e postmenopausa, cioè tutto l'arco di tempo da quando iniziano a quando si completano le modificazioni involutive legate al progressivo decadimento della funzione ovarica.

La menopausa può essere tempestiva o precoce, spontanea (naturale) o provocata (artificiale). Se avviene prima dei 40 anni, si parla di menopausa precoce (POF: *Premature Ovarian Failure*), fenomeno frequentemente legato a cause genetiche, chemioterapia, radiazioni o ad interventi chirurgici.

Con la menopausa si esaurisce la fase "fertile" della vita della donna e si assiste ad un marcato mutamento dell'assetto endocrino dell'organismo, legato alla progressiva scomparsa degli ormoni ovarici (sterilità fisiologica).

Durante la premenopausa iniziano a manifestarsi improvvise e poco prevedibili irregolarità mestruali: tali fenomeni sono l'espressione clinica di iniziali alterazioni della funzionalità ovarica che determinano di fatto una progressiva diminuzione della fertilità.

La postmenopausa segue l'evento menopausa e sfuma nella senescenza. In questa fase si completa l'involuzione degli organi e delle funzioni fisiche e psichiche iniziate in fase premenopausale.

Cause

Le esatte cause del decadimento della funzione riproduttiva non sono ancora perfettamente definite. E' tuttora aperto il dibattito circa la genesi centrale o periferica dell'evento menopausale.

I sostenitori dell'origine centrale della menopausa fondano la loro tesi sulle evidenti e numerose modificazioni osservabili a livello dei sistemi neurotrasmettitoriali del sistema nervoso centrale (SNC) e sulle loro azioni sull'attività secretoria ipotalamica.

La genesi periferica si ricondurrebbe, invece, all'inevitabile esaurimento del patrimonio follicolare ovarico oltre che alla progressiva riduzione della sensibilità ovarica alle gonadotropine.

Le modificazioni dell'attività neurotrasmettitoriale a livello del SNC hanno suscitato grande interesse. Durante la menopausa, infatti, è dimostrabile un aumento dell'attività noradrenergica per un incremento della concentrazione di alcuni enzimi deputati alla sintesi di noradrenalina, in particolare della tirosina idrossilasi. L'incrementato tono noradrenergico sarebbe responsabile dell'aumentata sintesi di GnRH e, quindi, di LH.

In questo periodo si verifica, inoltre, una riduzione dell'attività dopaminergica che, come è ben noto, controlla la sintesi della prolattina. Questo evento si associa ad un aumento del tono oppioide. La combinazione di questi due fenomeni sarebbe responsabile di un aumento di LH, e concorrerebbe, con la stessa noradrenalina, a generare la maggior parte dei sintomi neurovegetativi e termoregolatori caratteristici della menopausa. Anche il sistema serotoninergico (5-HT) riduce la propria attività. Questo può spiegare un aumento dell'appetito ed un aumento del tono depressivo.

Nella postmenopausa, le concentrazioni delle gonadotropine rimangono stabili.

Profilo endocrino del climaterio

Durante la fase premenopausale, si assiste ad una ampia gamma di comportamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, anche se, in genere, è già presente un iniziale aumento dell'FSH legato ad una incipiente riduzione dei livelli plasmatici di estradiolo. I cicli sono spesso anovulatori: la carenza di progesterone crea un clima di iperestrogenismo relativo capace spesso di determinare quadri di iperplasia endometriale da iperstimolazione. Clinicamente, a causa di una accelerata fase follicolare causata dall'aumento dell'FSH, i cicli sono di durata ridotta. Con l'approssimarsi della menopausa

vera e propria è non di rado possibile osservare anche lunghi periodi di amenorrea, interrotti da sanguinamenti irregolari pseudo-mestruali, causati da una oscillazione dei livelli ematici di estradiolo. In queste fasi di amenorrea il quadro clinico e l'assetto ormonale possono apparire tipicamente menopausali per poi recedere durante e subito dopo il sanguinamento. *Per questo motivo consideriamo poco utili i dosaggi ormonali per una diagnosi definitiva di menopausa quando non siano preceduti da un test al progesterone (MAP test).*

Nella fase successiva l'FSH aumenta drasticamente raggiungendo valori pari a 10-20 volte quelli osservabili durante la fase follicolare di una donna in età fertile. L'aumento dell'LH è, invece, pari a circa 1/3 di quello subito dall'FSH. Negli anni successivi, i valori delle gonadotropine si stabilizzano su livelli più bassi.

Con la riduzione della funzione ovarica, la capacità di sintesi di estrogeni e progesterone viene meno. In particolare, l'estradiolo, ormone tipico dell'età fertile, scende a livelli inferiori al 10% dei valori dell'età riproduttiva, mentre il progesterone scompare. Almeno il 40% delle donne, tuttavia, mantiene livelli di estradiolo pari a quelli osservabili in una fase follicolare precoce fino a un anno dall'ultima mestruazione.

Le cellule dell'ilo ovarico, stimolate dalle alte concentrazioni di LH, incrementano la produzione di ormoni androgeni (in particolare quella di testosterone e, in misura minore, di androstenedione, che viene in massima parte prodotto dal surrene). Gli androgeni vengono successivamente trasformati in estrone a livello del tessuto adiposo e del fegato. *L'estrone è il principale estrogeno circolante in postmenopausa*. Essendo dotato di una potenza biologica inferiore a quella dell'estradiolo (tra estrone ed estradiolo esiste comunque una convertibilità reciproca) non è in grado di impedire l'insorgenza dei disturbi che caratterizzano la sindrome climaterica. Nonostante in postmenopausa si assista ad una riduzione dei livelli di androstenedione (i valori ematici sono dimezzati per effetto di una cessazione dell'attività di sintesi gonadica) e di testosterone (la sintesi ovarica si triplica ma vi è un forte calo della sua produzione extragonadica), per effetto del forte ipoestrogenismo, il rapporto estrogeni/androgeni diminuisce ed il clima ormonale è di tipo androgenico. Ciò condiziona la comparsa delle prime modificazioni estetiche postmenopausali e dell'irsutismo.

Durante il periodo postmenopausale si riscontra con relativa frequenza un ipotiroidismo subclinico, per cui un controllo dei valori del TSH potrebbe essere opportuno, dato il possibile aggravamento del *pattern* vascolare miocardico e dell'osteoporosi. Occorre, tuttavia, ricordare che l'omeostasi tiroidea influisce scarsamente sulla menopausa, ma quest'ultima può avere delle conseguenze cliniche nella patologia autoimmune della tiroide.

Quadro clinico

Nel periodo premenopausale gli aspetti clinici sono piuttosto variabili. Come già ricordato, oltre a sintomi neurovegetativi da carenza estrogenica, si assiste spesso a modificazioni di ritmo, intensità e durata del ciclo mestruale sia nel senso di una polimenorrea che di una oligomenorrea.

Nel quadro clinico menopausale tipico, peraltro estremamente variabile da soggetto a soggetto, si distinguono sintomi a insorgenza precoce, media e tardiva. Esiste oggi la possibilità di valutare la gravità del quadro clinico attraverso varie scale di autovalutazione a punteggio, tra le quali di largo uso è la *scala di Kupperman (tabella 1.1)*.

I sintomi più precoci e caratteristici dell'immediato periodo postmenopausale sono quelli di tipo neurovegetativo (vampate di calore, sudorazioni, palpitazioni, vertigini, tachicardia), di tipo psicoaffettivo (insonnia, ansia, depressione, pigrizia, cambiamenti di umore, perdita della concentrazione e

Valutare ognuno dei 10 sintomi secondo la seguente scala:
0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = grave

SINTOMI	**FATTORE DI SEVERITA'**
Vampate di calore	x 4
Disturbi del sonno	x 2
Irritabilità	x 2
Parestesie	x 2
Artralgie	x 1
Astenia / difficoltà di concentrazione	x 1
Cefalea	x 1
Depressione	x 1
Palpitazioni	x 1
Vertigini	x 1

Punteggio ottenuto :

0 - 14 : SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA ASSENTE
15 - 20 : SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA LIEVE
21 - 35 : SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA MODERATA
> 35 : SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA GRAVE

PUNTEGGIO _____

Tabella 1.1. Scala di Kupperman per la valutazione del quadro clinico climaterico.

della memoria, irritabilità, mancanza di motivazioni) ed i disturbi della sfera sessuale (riduzione della *libido*, secchezza vaginale). Sono inoltre comuni dolori osteoarticolari diffusi, cefalea, tendenza all'incremento ponderale.

Le vampate di calore, di origine vasomotoria, si manifestano con un senso di calore intenso lungo tutto il corpo, come un onda che si propaga, dal basso verso l'alto, e si conclude con sudorazione profusa. La loro intensità e la loro frequenza sono molto variabili da soggetto a soggetto, ma possono essere anche molto invalidanti dal punto di vista sociale e lavorativo. Sono frequenti durante la notte e sono responsabili di risvegli e di insonnia. In qualche paziente esse assumono una frequenza ed una intensità tale da configurare un quadro di *epilessia menopausale*, essendo peraltro precedute, analogamente a quanto accade per gli attacchi epilettici veri, da sintomi e segni premonitori.

Questi sintomi vasomotori sono legati a modificazioni neurotrasmettitoriali cerebrali e ad alterazioni della temperatura di soglia dell'organismo. Nella loro genesi sembrano coinvolte tanto la noradrenalina quanto la dopamina (*i farmaci antidopaminergici provocano una netta riduzione delle vampate di calore*).

I disturbi del sonno sono frequenti specie nelle donne con turbe vasomotorie. Il riposo notturno è peraltro, in alcuni casi, fortemente disturbato dalla frequenza e dalla intensità delle crisi di sudorazione.

I sintomi psicologici e le turbe dell'umore nel periodo perimenopausale sono molto soggettivi e dipendono in maniera determinante dall'ambiente circostante (famiglia, lavoro, relazioni sociali) e dal grado culturale. E' di comune osservazione che le donne ancora impegnate nel lavoro e nell'accudire i figli avvertono tali disturbi con una intensità inferiore. Le turbe dell'umore ed i problemi psicoaffettivi sembrano, però, più frequenti nel periodo premenopausale, in concomitanza dell'inizio delle tipiche irregolarità mestruali.

Le più evidenti alterazioni neuropsichiche sono la depressione e l'irritabilità (oppure un'alternanza dei due fenomeni) oltre che l'instabilità del tono dell'umore (facile passaggio dal riso al pianto). In questa fase è molto importante il rapporto che si stabilisce tra il medico e la paziente.

In molte pazienti, più del 50%, si registra un veloce e consistente aumento ponderale (da 2 a più di 10 kg). L'adipe in eccesso si deposita soprattutto a livello addominale e, insieme alle modificazioni cutanee (aumento delle rughe, riduzione dell'elasticità della pelle), contribuisce a peggiorare tangibilmente l'aspetto estetico.

Molto frequente è l'astenia, sia fisica che psichica.

Tra i sintomi ad insorgenza a medio termine, i disturbi del tratto urinario inferiore, quali la pollachiuria, l'incontinenza urinaria e le cistiti atrofiche sono relativamente frequenti e non rara causa di ricorso al medico. La secchezza vaginale e le alterazione dell'ecosistema vaginale rendono il tratto genitale inferiore più suscettibile a complicanze di tipo infettivo. L'assottigliamen-

to degli epiteli li rende poco resistenti ai traumi: frequenti sono le lesioni da coito (anche semplici fissurazioni soprattutto nelle zone più sottoposte alle sollecitazioni meccaniche) e la dispareunia. L'atrofia vulvare può determinare la comparsa di prurito, qualche volta molto insistente, difficile generalmente da risolvere. A livello del meato uretrale esterno non è infrequente il riscontro di caruncole. Le ghiandole mammarie si riducono di volume e di consistenza.

Tra i problemi ad insorgenza tardiva assume particolare importanza l'aumento del rischio cardiovascolare, che si esprime con un aumento dell'incidenza di patologie coronariche e cerebrovascolari.

A tale proposito occorre ricordare che fino alla menopausa, l'infarto miocardico è una patologia più frequente nei soggetti di sesso maschile, mentre è evento abbastanza raro nella donna in conseguenza degli effetti protettivi esercitati dagli estrogeni sull'endotelio, sull'emostasi e sul metabolismo lipidico.

Con l'avvento della menopausa viene a mancare l'azione protettiva degli estrogeni sui vasi, l'equilibrio emostatico si modifica in senso procoagulativo per un aumento del fibrinogeno e del fattore VII. A questo si aggiungono una riduzione del colesterolo HDL ed un aumento tanto del colesterolo totale quanto di quello LDL.

Il rischio di frattura ossea aumenta anch'esso nel lungo termine, in conseguenza di un calo più o meno repentino della massa ossea.

La cute diventa atrofica, secca, sottile. A livello pubico ed ascellare si assiste ad una rarefazione della peluria.

Rischio cardiovascolare

A dispetto dell'opinione, non più condivisibile, che sono i soggetti di sesso maschile ad essere maggiormente colpiti da problemi di tipo cardiovascolare, è oggi certo che, dopo la menopausa, le donne presentano un notevole aumento tanto della morbilità quanto della mortalità per tale tipo di patologie. Essendo comune l'origine aterosclerotica, tale fenomeno è stato a lungo spiegato con le alterazioni del metabolismo lipidico che si verificano a seguito della cessazione dell'attività ovarica. Dopo la menopausa, infatti, si verifica un aumento del colesterolo LDL ed una riduzione della frazione HDL. Talora a questo quadro si aggiungono altri fattori di rischio cardiovascolare quali un consistente incremento ponderale, una progressiva insulino-resistenza ed un aumento dei livelli medi della pressione arteriosa, fenomeni questi che non sono unicamente riconducibili alla cessazione dell'attività ovarica.

Le alterazioni del profilo lipoproteico plasmatico ed i problemi che da es-

so derivano non sono però oggi considerati gli unici responsabili dell'aumento del rischio cardiovascolare in postmenopausa. Gli estrogeni plasmatici, infatti, esercitano un'azione diretta sulle pareti vasali come dimostrato dalla presenza di recettori specifici. Gli effetti emodinamici indotti dagli estrogeni sarebbero mediati dall'ossido nitrico, in passato conosciuto con il nome di Fattore Rilassante Endotelio Derivato (EDRF: *Endothelial Derived Re - leasing Factor*). L'ossido nitrico è un radicale libero che agisce in modo paracrino sulle cellule muscolari lisce e sulle cellule endoteliali; esso è in grado di aumentare la concentrazione intracellulare di cGMP, cosa che determina un rilasciamento della muscolatura liscia ed una conseguente riduzione del tono vascolare. L'ossido nitrico, inoltre, è in grado di inibire l'adesione e l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. L'interazione tra estrogeni e ossido nitrico è dimostrata dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di nitriti e nitrati (*markers* di sintesi dell'NO) dopo somministrazione di estradiolo.

La somministrazione di estrogeni nella postmenopausa è in grado di esercitare una consistente azione cardioprotettiva grazie agli effetti antiaterogenici ed emodinamici sopra descritti, effetti che non vengono sensibilmente modificati dall'aggiunta dei progestinici. Gli estrogeni, se somministrati per via orale, sono in grado inoltre di ridurre i livelli circolanti di Lipoproteina A, prodotto dell'associazione di una LDL con l'apolipoproteina A, e considerata affidabile *marker* di rischio cardiovascolare.

Capitolo 2: l'osteoporosi

L'osteoporosi, fino a pochi anni fa considerata una quasi fisiologica conseguenza dell'invecchiamento, viene oggi ritenuta una vera e propria patologia, con importanti ripercussioni socio-sanitarie ed economiche. La *Consen - sus Developement Conference* (Hong Kong, 1993) l'ha recentemente definita come "malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da deterioramento del tessuto scheletrico con conseguente aumento della fragilità ossea e predisposizione alle fratture"

L'osteoporosi colpisce soprattutto i soggetti di sesso femminile che, costituzionalmente dotati di minor massa ossea rispetto al maschio, arrivano alla senescenza dopo averne subito una rapida perdita nel periodo climaterico (a causa soprattutto della carenza estrogenica).

Dopo i 60-65 anni, infatti, la perdita ossea diviene meno veloce e pari a quella del maschio della stessa età ed è genericamente legata a processi di invecchiamento.

A causa dell'aumento dell'età media della popolazione, l'osteoporosi sta diventando uno dei principali problemi sanitari dei Paesi industrializzati. Numerosi Studi ne hanno calcolato la morbilità, la mortalità ed i costi finanziari. Ogni anno negli Stati Uniti si verificano quasi un milione e mezzo di fratture da osteoporosi con conseguenze che possono giungere all'invalidità permanente o alla morte. E' stato calcolato che i costi relativi alle fratture del femore potrebbero addirittura raddoppiare nei prossimi 25 anni.

Per questi complessi motivi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi rappresentano un problema di estrema importanza per le organizzazioni sanitarie di tutti i Paesi industrializzati.

Struttura dell'osso e metabolismo

L'osso è un tessuto scheletrico vascolarizzato costituito da una matrice organica, una componente minerale ed una componente cellulare (Tab. 2.1).

Esso è in grado di mantenere la propria integrità strutturale attraverso un incessante rimodellamento operato dalle BMU (*Basic Multicellular Units*).

Nelle BMU si verifica la regolare successione degli eventi di attivazione, riassorbimento, inversione e neoformazione ossea.

1) Matrice organica *Collagene* *Elastina* 2) Componente minerale *Idrossiapatite* 3) Componente cellulare *Osteoblasti* *Osteociti* *Osteoclasti*

Tabella 2.1. Composizione del tessuto osseo.

Durante l'attivazione si verifica un reclutamento di preosteoclasti e la loro differenziazione in osteoclasti maturi. All'attivazione segue la fase del riassorbimento durante la quale, ad opera degli osteoclasti differenziati, si ha dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e proteolisi della matrice organica. L'inversione coincide con la fine del processo di riassorbimento e l'inizio della neoformazione ossea. Quest'ultima inizia con il reclutamento dei preosteoblasti e la loro successiva trasformazione in osteoblasti maturi e si completa con la sintesi e la successiva mineralizzazione della matrice ossea.

L'osso è anatomicamente costituito da una parte **trabecolare**, che, quantunque rappresenti solo il 20% della massa scheletrica, è sede dell'80% dei processi di *turnover* e da una parte **corticale** che rappresenta l'80% dell'osso, ma è sede solo del 20% del processo di *turnover* (Tab. 2.2*)*.

La percentuale di massa ossea sottoposta a rimodellamento è compresa tra il 2 ed il 10% per anno. Tale quota viene aumentata dal paratormone (PTH), dalla vitamina D, dalla tiroxina, dall'ormone della crescita (GH) e da fattori locali come l'interleuchina 1 e l'interleuchina 6. Viene invece ridotta dalla calcitonina (CT), dagli estrogeni, dai glicocorticoidi e da vari fattori locali come il TGF-β (*Trasforming Growth Factor Beta*), l'FGF (*Fibroblast Growth Factor*).

Parte trabecolare (20%) Sede dell'80% dei processi di *turnover* e più sensibile all'azione degli estrogeni **Parte corticale (80%)** sede del 20% dei processi di *turnover*

Tabella 2.2. Struttura dell'osso.

L'osteoporosi postmenopausale

Durante la vita della donna il *turnover* osseo presenta varie fasi (Tab. 2.3):

◆ di **accrescimento e consolidamento** con raggiungimento del *picco di massa ossea* prima dei 30 anni

◆ di **mantenimento della massa ossea** nell'età adulta per equilibrio fra processi di riassorbimento e formazione

◆ di **accelerata perdita** alla menopausa, con una perdita media annua del 2% (*range* 1-5%) nei primi 5-10 anni, che si attesta successivamente sull'1% annuo, per squilibrio fra processi di riassorbimento e formazione

◆ di **perdita moderata** (0.3-0.5% l'anno) dopo i 65 anni per processi d'invecchiamento.

Pertanto è stato calcolato che nell'arco della vita la donna normale perde in media circa il 50% dell'osso spongioso (trabecolare), più sensibile all'azione degli estrogeni, ed un terzo dell'osso corticale.

Gli estrogeni intervengono, infatti, nei meccanismi fisiopatologici del metabolismo osseo, sia direttamente che indirettamente attraverso gli ormoni calciotropi. La recente scoperta di recettori per gli estrogeni sia sugli osteoblasti che sugli osteoclasti ha permesso di comprendere alcuni di questi meccanismi.

Gli estrogeni, con meccanismo diretto, sembrano in grado di:

◆ promuovere la proliferazione e la differenziazione delle cellule osteoblastiche, la sintesi di collagene e di altre componenti proteiche attraverso un processo AMP-dipendente, mediato da fattori di crescita quali il TGF-β, e l' IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*)

a) Fase di accrescimento e consolidamento fino al raggiungimento del picco di massa ossea (<30 anni)
b) Fase di mantenimento della massa ossea (età adulta)
c) Fase di accelerata perdita di massa ossea (1-5% annuo) (climaterio)
d) Fase di moderata perdita di massa ossea (0.3-0.5% annuo) (>65 anni)

Tabella 2.3. Fasi del turnover osseo nella donna.

◆ effettuare un controllo sui processi di riassorbimento attraverso l'inibizione della sintesi di IL1 e IL6 e di TNF (*Tumor Necrosis Factor*) che stimolano il reclutamento e l'attivazione osteoblastica, la produzione di collagenasi ed aumentano il riassorbimento osseo PTH-indotto

◆ aumentare la produzione di prostaglandine che, insieme alle prostacicline, sono in grado di inibire l'attività degli osteoclasti

Gli estrogeni intervengono inoltre a vari livelli sulle tappe metaboliche coinvolte nel *turnover* osseo:

● favoriscono l'assorbimento intestinale di Calcio, promuovendo la sintesi del recettore della vitamina D_3

● modificano la secrezione endogena di calcitonina

● modulano la sensibilità del riassorbimento PTH-indotto

● aumentano le concentrazioni plasmatiche di vitamina D_3, probabilmente con azione diretta sulla sintesi dell'1-α idrossilasi renale.

Anche il progesterone sembra intervenire direttamente nei meccanismi di controllo del metabolismo osseo, come ipotizzabile dopo l'identificazione di specifici recettori sulle cellule osteoblastiche. L'induzione di questi recettori sembra, comunque, estrogeno-dipendente.

La carenza di estrogeni che si realizza in postmenopausa non è l'unico elemento che condiziona l'insorgenza dell'osteoporosi nella donna. Il rischio di sviluppare una osteoporosi postmenopausale può, infatti, essere condizionato da tre importanti variabili:

1) Il raggiungimento del picco di massa ossea in età giovanile

2) L'età di insorgenza della menopausa

3) La velocità con cui la massa ossea viene perduta nel climaterio.

A loro volta queste variabili possono essere influenzati da fattori razziali, genetici, ambientali, nutrizionali, ormonali, ematologici e iatrogeni.

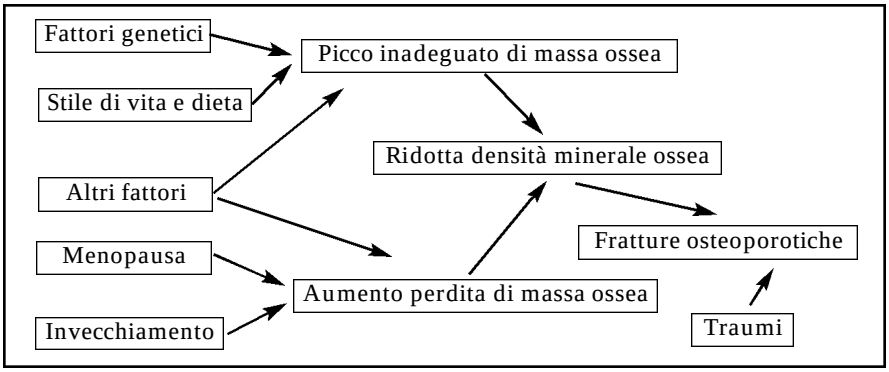


Tabella 2.4. Meccanismi patogenetici dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche.

1) Picco di massa ossea

Alla determinazione del picco di massa ossea che si raggiunge intorno ai 30 anni contribuiscono l'assetto genetico, l'attività fisica, le condizioni nutrizionali e l'assetto ormonale.

Per quanto riguarda l'assetto genetico sono state fatte diverse osservazioni: a) le donne di razza nera hanno una massa ossea maggiore, una minor perdita di densità ossea e una minor incidenza alle fratture rispetto alle donne di razza caucasica; b) figlie di donne osteoporotiche presentano una massa ossea inferiore a quella di donne della stessa età ma con madri non osteoporotiche; c) esistono infine delle correlazioni fra densità minerale ossea (BMD) e genotipo del recettore della vitamina D.

Molti Studi hanno mostrato una correlazione fra attività fisica regolare e maggior densità minerale ossea, minor riassorbimento osseo e minor suscettibilità alle fratture. Così come è stata dimostrata una correlazione positiva fra esposizione al sole e BMD.

I fattori nutrizionali oggi sono considerati di fondamentale importanza nel raggiungimento e nel mantenimento della massa ossea. Importanti da questo punto di vista sono l'apporto di Calcio, di proteine, di fosforo, di vitamina D, di calorie con la dieta. Hanno invece un effetto negativo sull'osso la caffeina, l'alcool ed il fumo.

Una densità ossea inferiore alla media è riscontrabile non solo in pazienti affette da ipogonadismo primitivo o secondario, ma anche in pazienti con pubertà ritardata, periodi di amenorrea, anoressia nervosa, ipertiroidismo o affette da malattie croniche come il diabete mellito di tipo I o l'insufficienza renale cronica.

2 e 3) Età di insorgenza della menopausa e velocità di perdita di massa ossea.

Con la menopausa la donna va incontro ad un perdurante ipoestrogenismo conseguente alla cessazione dell'attività steroidosecernente ovarica. La menopausa è generalmente preceduta da un periodo di transizione, che dura da uno a quattro anni, caratterizzato dalla perdita della regolare ciclicità mestruale fino alla completa amenorrea. L'ultima mestruazione si verifica di solito intorno ai 50 anni, ma in certi casi può verificarsi precocemente, prima dei 40 anni (menopausa precoce), oppure per castrazione chirurgica o a seguito di chemio o radioterapia (menopausa iatrogena).

La cessazione della secrezione ovarica di estradiolo sembra la causa principale dell'osteoporosi postmenopausale. Durante la postmenopausa l'estrogeno quantitativamente più presente in circolo è l'estrone. Questo estrogeno è molto meno attivo dell'estradiolo e deriva dalla conversione periferica di un androgeno, l'androstenedione, che nella donna in menopausa è principalmente prodotto dal surrene. Il tessuto adiposo è la sede principale di questa conversione. Pertanto le pazienti in età post-menopausale magre e con poco

tessuto adiposo sono più a rischio, a causa dei bassi livelli di estrone, rispetto a quelle con un certo sovrappeso.

Quando poi le ovaie vengono rimosse chirurgicamente, le conseguenze dell'ipoestrogenismo sono più drammatiche. Infatti la produzione ovarica viene in questo modo improvvisamente e completamente interrotta, senza subire la fisiologica riduzione, che è diluita nel tempo. Inoltre l'asportazione chirurgica priva la donna di una residua quota di steroidi che le ovaie continuano a produrre in piccole quantità anche dopo la menopausa. Infatti è stato calcolato che nelle donne in menopausa chirurgica il decremento medio della densità minerale ossea (BMD), nei primi anni dopo l'intervento, è di circa 2.4% / anno rispetto al 1.3% / anno delle donne in menopausa fisiologica.

La perdita di massa ossea, infine, non si verifica con la stessa intensità in tutte le donne. E' possibile, infatti, identificare le *fast losers* e le *slow losers*. Le prime rappresentano circa il 25% delle donne e presentano un maggior rischio di osteoporosi per una più rapida perdita di massa ossea (pari al 4% circa ogni anno), le seconde, avendo livelli plasmatici di estradiolo ed estrone più elevati, subiscono una perdita meno rapida di massa ossea.

In conclusione nella donna, a differenza del maschio, la perdita di massa ossea, che si realizza con l'età, ha due componenti : una di tipo esponenziale postmenopausale in rapporto agli estrogeni, e una lineare rapportata all'età.

La perdita di massa ossea conseguente alla carenza estrogenica determina l'OSTEOPOROSI DI TIPO I (osteoporosi postmenopausale), caratterizzata principalmente dalla perdita del tessuto spongioso vertebrale e complicata dalle fratture a carico delle medesime, come ad esempio il collasso dei corpi vertebrali. La perdita di massa ossea genericamente correlata all'invecchiamento e dovuta alla riduzione dell'attività osteoblastica determina l'OSTEOPOROSI DI TIPO II (osteoporosi senile), caratterizzata dall'assottigliamento trabecolare e dalla perdita corticale. Questa perdita predispone a fratture sia dell'osso spongioso che corticale, come ad esempio le fratture del collo del femore.

Valutazione clinica del rischio di osteoporosi

Quali sono le valutazioni cliniche e gli elementi diagnostici che ci aiutano ad individuare le donne a rischio di osteoporosi?

Il dolore, sintomo tipico delle manifestazioni osteoporotiche, è purtroppo tardivo. Esso si manifesta, infatti, quando sono già presenti microfratture della spongiosa. Per questo motivo non è un elemento che consente una diagnosi precoce della osteoporosi postmenopausale.

A) Dati anamnestici

I principali dati anamnestici a disposizione del medico per un primo *screening* delle pazienti a rischio sono:

- familiarità (materna e paterna) positiva
- razza
- menarca ritardato o periodi di amenorrea
- menopausa precoce (anche chirurgica o iatrogena)
- allattamenti prolungati
- stile di vita (sedentarietà, scarsa esposizione al sole, fumo, abuso di alcool o droghe)
- abitudini alimentari (diete ipocaloriche, ipersodiche, iperproteiche o troppo ricche di fibre, ridotta introduzione di calcio e vitamina D)
- uso prolungato di farmaci (glicocorticoidi, ormoni tiroidei, eparina, anticonvulsivanti)
- malattie croniche (diabete mellito tipo I, insufficienza renale)

B) Segni clinici

E' importante fare attenzione a:

- un basso BMI (Body Mass Index)
- una struttura corporea longilinea
- una cute sottile
- una sintomatologia algica a carico delle ultime vertebre della spina dorsale e/o delle prime della spina lombare.

Il dolore osteoporotico prende origine dalle terminazioni periostali compresse o stirate rese più cedevoli dalla demineralizzazione. E' un dolore,ad esordio lento, raramente irradiato, è cupo ed aumenta nel tempo e con gli sforzi fisici.

Tutti questi dati clinici ed anamnestici consentono, purtroppo, di identificare solo un terzo delle donne a rischio per osteoporosi

C) Indagini strumentali

Con le numerosi metodiche strumentali attualmente a nostra disposizione è possibile valutare il contenuto minerale e la densità della massa ossea per una corretta impostazione diagnostica del soggetto a rischio. La massa ossea è il più importante parametro fisico di resistenza dell'osso.

La valutazione della massa ossea (BMD) è un utile mezzo per predire il rischio di fratture, specie se la contemporanea determinazione dei *markers* del turnover osseo indica una perdita accelerata di massa ossea.

La BMD può essere misurata in modo non invasivo usando differenti metodiche:

1. radiologia convenzionale
2. radiogrammometria
3. densitometria radiografica

4. mineralometria ossea computerizzata (MOC)
   a singolo raggio fotonico (SPA)
   a doppio raggio fotonico (DPA)
   a raggi X (DEXA)
5. tomografia assiale computerizzata (QCT) e pQCT (con scanner periferico)
6. densitometria ad ultrasuoni (US)
7. dispersione compton
8. attivazione neutronica del calcio organico

Le prime tre metodiche elencate sono state ormai abbandonate in quanto capaci di evidenziare solo perdite di massa ossea superiori al 30%, quando cioè l'osteoporosi è già clinicamente avanzata. La dispersione compton e l'attivazione neutronica del Calcio organico sono, invece, riservate a pochi centri altamente specializzati.

La MOC (Tab. 2.5), la QCT, e la densitometria ad ultrasuoni sono entrate a far parte delle possibilità diagnostiche a disposizione del medico, nella pratica quotidiana.

Attualmente i mineralometri più usati sono apparecchiature a raggi X a singola o doppia energia (SPA e DEXA), in quanto la QCT, tecnica più sensibile ed accurata, non può essere considerata l'esame di elezione a causa dell'elevato costo, della sua durata e dell'elevata esposizione ai raggi X. La densitometria ad ultrasuoni che sembra essere il metodo diagnostico del futuro (assenza di raggi X, basso costo, maneggevolezza strumentale) non è ancora entrata in un uso routinario.

Per la diagnosi di osteoporosi post-menopausale, la misurazione della BMD viene effettuata nei siti più a rischio di fratture (Tab. 2.6):

1) SPA (a singolo raggio fotonico)
Vantaggi: bassa dose di radiazioni, basso costo
Svantaggi: indaga solo siti periferici, uso di isotopi

2) DPA (a doppio raggio fotonico)
Vantaggi: elevata precisione, molti sisti di misurazione
Svantaggi: uso di isotopi

3) DEXA (a doppi energia raggi X)
Vantaggi: assenza di isotopi, elevata precisione, molti siti di misurazione
Svantaggi: costo intermedio

Tabella 2.5. Tipi di mineralometria ossea computerizzata: vantaggi e svantaggi.

Rachide lombare (con apparecchio DEXA)

La metodica trova applicazione nei soggetti più giovani, non affetti da artrosi o calcificazioni aortiche. Presenta una elevata precisione e la misurazione è prevalentemente dell'osso trabecolare

Femore (con apparecchio DEXA)

La metodica trova applicazione nei soggetti più anziani, richiede un corretto posizionamento del paziente, non può essere applicata in soggetti con protesi all'anca. Presenta una elevata accuratezza.

Radio Distale (con apparecchio SPA o pQCT).

La metodica presenta una bassa precisione e possibilità d'interferenza con il tessuto adiposo. Presenta una elevata accuratezza e valuta oltre all'osso trabecolare anche quello corticale.

1) Rachide lombare (con apparecchio DEXA)
Applicazione: soggetti giovani, non affetti da artrosi
Vantaggi: elevata precisione, misura prevalentemente l'osso trabecolare
Svantaggi: interferenza da parte di osteofiti, calcificazioni aortiche

2) Femore (con apparecchio DEXA)
Applicazione: soggetti più anziani, senza protesi
Vantaggi: elevata accuratezza
Svantaggi: necessita di corretto posizionamento, non applicabile nelle protesi d'anca

3) Radio distale (con apparecchio SPA o pQCT)
Vantaggi: elevata accuratezza, misura osso trabecolare e corticale
Svantaggi: bassa precisione, possibile interferenza da parte del tessuto adiposo

Tabella 2.6. Siti di determinazione della densità minerale ossea.

Sia la DEXA che la SPA presentano una buona sensibilità (capacità di separare la popolazione sana da quella osteoporotica), accuratezza (attendibilità dei risultati) e precisione (riproducibilità dei risultati). Pur essendo il rapporto corticale / spongiosa simile nel radio ultra-distale e nelle vertebre, la correlazione tra le misure dei due distretti è oggi ritenuta priva di alcuna validità, visto che il rischio di fratture dell'uno non è estraponibile dall'altro. Per questo motivo, visto che la spongiosa vertebrale è la prima a risentire della carenza di estrogeni ed a modificarsi con la terapia, essa viene unanimemente considerata il primo distretto da indagare nella diagnosi dell'osteoporosi postmenopausale.

Nelle persone anziane, la presenza di patologie comuni come scoliosi, artrosi, spondilosi, calcificazioni ligamentose e dei grossi vasi può causare un

fittizio innalzamento del BMD. In queste pazienti il collo del femore, essendo immune da processi regressivi, diventa il segmento osseo da sottoporre alla densitometria. Tale convinzione è ulteriormente supportata dalla frequenza con cui in tarda età si verificano fratture a questo livello.

I valori di densitometria dei singoli individui vengono posizionati all'interno di una curva di normalità costruita su un certo numero di soggetti normali, omogenei per sesso, area geografica, razza ed età.

Per la valutazione del rischio vengono usati, come riferimento:

1. Z-SCORE : distanza del BMD,espresso in SD (*Standard Deviation*), ottenuto rispetto alla media della popolazione di riferimento per quella fascia di età
2. T- SCORE : distanza del BMD, espresso come SD, ottenuto rispetto alla media della popolazione sana giovanile di 30-35 anni (Picco di Massa Ossea)

L'OMS (Organizzazione Mondiale di Sanità) parla di:

NORMALITA'	: T-SCORE maggiore a -1 SD
OSTEOPENIA	: T-SCORE fra -1 e -2.5 SD
OSTEOPOROSI	: T-SCORE inferiore a -2.5 SD
OSTEOPOROSI GRAVE	: T-SCORE inferiore a -2.5 SD con fratture

D) Markers del turnover osseo ed esami ematochimici

Una volta accertata la presenza di una riduzione di massa ossea bisogna comunque escludere una forma secondaria di osteoporosi (Tab. 2.7). Un'anamnesi accurata, l'esame obiettivo, e la determinazione di alcuni specifici esami ematochimici (es. emocromocitometrico con formula leucocitaria, azotemia, protidogramma, VES, creatinina, calcemia e calciuria, ormoni tiroidei), aiuteranno nella diagnosi differenziale. Infine, in caso di sospetto, devono essere dosati anche il cortisolo libero urinario, il PTH, il 25- idrossicalciferolo.

Accertato il tipo di osteoporosi la diagnostica dovrà essere indirizzata alla valutazione, mediante l'impiego di *markers* biochimici specifici, dell'entità del *turnover* osseo.

Questi *markers* consentono non solo di valutare lo stato funzionale osseo, ma sono importanti nella scelta terapeutica, nel monitoraggio della terapia e nella previsione della velocità di perdita ossea futura.

Alcune componenti della matrice ossea sono rilasciate durante i processi di rimodellamento osseo e possono essere misurati nel sangue e nelle urine . Questi sono tradizionalmente divisi in *markers* di neoformazione (Tab. 2.8) e di riassorbimento (Tab. 2.9).

1) Genetiche
- Osteogenesi imperfetta

2) Endocrino-metaboliche
- Ipertiroidismo
- Ipercortisolismo
- Iperparatiroidismo
- Ipogonadismo e iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo I

3) Osteoarticolari
- Artrite reumatoide
- Spondiloartrite anchilosante

4) Ematologiche
- Mieloma
- Leucemie, linfomi
- Talassemia

5) Neoplastiche
- Tumori solidi (polmone, rene, ovaio)

6) Gastrointestinali
- Gastrectomia e sindrome da malassorbimento
- Cirrosi biliare

7) Farmaci
- Corticosteroidi, Ormoni tiroidei, Analoghi del GnRH
- Anticonvulsivanti, Litio
- Eparina
- Chemoterapici, Ciclosporine

8) Immobilizzazione

Tabella 2.7. Classificazione delle osteoporosi secondarie.

Fra tutti questi possiamo individuare come più accessibili a tutti i laboratori e meno costosi : calcemia, calciuria ed idrossiprolinuria (rapporto OH/creatinina a digiuno - secondo NORDIN) e la fosfatasi alcalina, meglio l'isoenzima osseo.

- **Markers di sintesi della matrice**
  - Peptidi del procollageno di tipo I (Propeptide N e C-terminale)
- **Markers di maturazione della matrice**
  - Fosfatasi alcalina e suo isoenzima osseo
- **Markers di mineralizzazione della matrice**
  - Osteocalcina

Tabella 2.8 Markers di neoformazione ossea.

- **Markers di degradazione della matrice**
  - Idrossiprolinuria (OH) (meglio il rapporto OH / creatinina a digiuno)
  - Cross Links piridinolinici del collagene (piridinoline e desossipiridinoline urinarie)
  - Telopeptide N-terminale del collagene I
- **Markers di demineralizzazione della matrice**
  - Calcemia
  - Calciuria (meglio calcio-urinario / creatinina a digiuno)

Tabella 2.9. Markers di riassorbimento osseo.

Tutti questi *markers* aumentano rapidamente dopo la menopausa e l'aumento sia degli indici di riassorbimento che di neoformazione riflette il mantenuto accoppiamento fra le due fasi. Il loro incremento massimo è raggiunto entro 6-12 mesi dalla menopausa e persiste per alcuni anni. Successivamente i loro livelli tendono a diminuire, mantenendosi comunque più elevati rispetto al periodo premenopausale.

La valutazione biochimica del *turnover* osseo è importante soprattutto per individuare quelle donne che in menopausa presentano una perdita accelerata di massa ossea (*fast-losers*). Queste ultime sarebbero maggiormente a rischio per osteoporosi e fratture osteoporotiche, e costituirebbero la popolazione da trattare più precocemente.

Conclusioni

La perdita accelerata di massa ossea che si verifica nella donna alla menopausa è fondamentale nella patogenesi dell'osteoporosi e, di conseguenza, nell'incremento delle fratture osteoporotiche. L'osteoporosi, che colpisce più precocemente e principalmente il sesso femminile, con l'allungamento della vita media dei Paesi industrializzati costituirà un problema non indifferente nei prossimi decenni.

Il compito del medico si può, pertanto, riassumere in alcuni punti fondamentali (Tab. 2.10):

A. Individuare le donne a rischio per razza, costituzione, familiarità, storia ginecologica, abitudini di vita, sintomatologia dolorosa

B. Effettuare a queste una MOC, preferibilmente del tratto lombare. Interpretando -secondo i criteri che abbiamo esposto- la mineralometria ossea, avrà la possibilità di diagnosticare uno stato di normalità un'osteopenia o una franca osteoporosi

C. Effettuare gli esami biochimici necessari per studiare il metabolismo osseo ed escludere una osteoporosi secondaria

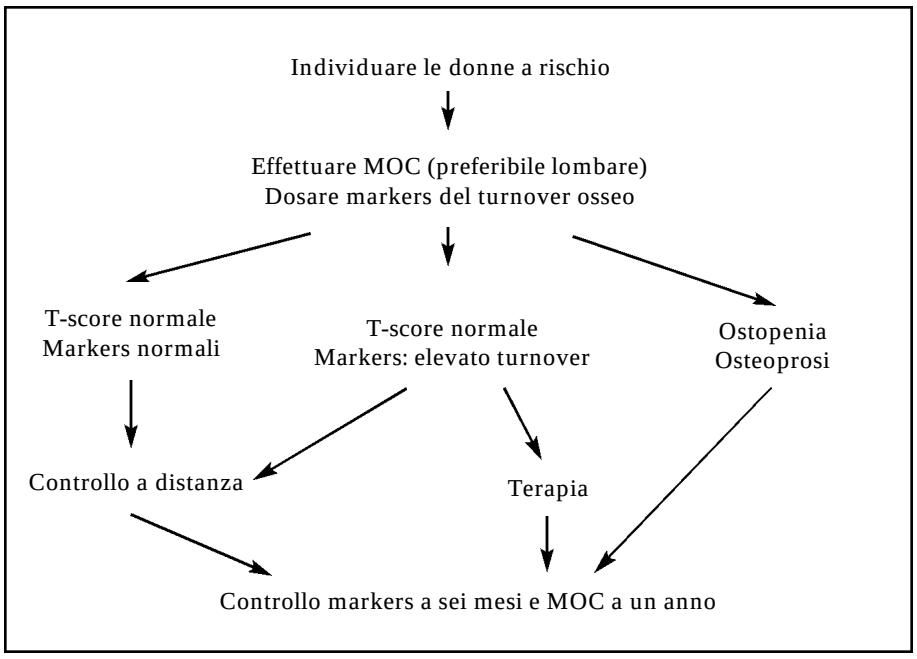


Tabella 2.10. Linee guida per la gestione delle osteoporosi postmenopausali.

Si prospetteranno le suenti eventualità:

- **T-score normale e markers che evidenziano un fisiologico turnover osseo:** è opportuno solo un controllo nel tempo
- **T-score normale e markers che evidenziano un elevato turnover osseo:** sarà necessario instaurare una terapia preventiva od un controllo ravvicinato nel tempo
- **T-score che evidenzia una osteopenia o un'osteoporosi:** è necessaria una terapia immediata.

Nel caso in cui sia necessario instaurare una terapia, i markers biochimici del turnover osseo serviranno a monitorizzarne gli effetti a breve termine (anche a distanza di pochi mesi), mentre la misurazione della densità ossea potrà essere effettuata come controllo non prima di un anno.

Capitolo 3: aspetti psicologici. Menopausa: crisi o tappa evolutiva?

"Cara, lasciati un po' di pazzia per la menopausa!" Così esclama il famoso attore e regista Woody Allen in un suo film, durante un burrascoso colloquio con la moglie, giovane ma non più giovanissima, invariabilmente suscitando l'ilarità del pubblico (più nervosa, quella del pubblico femminile, più ironica e brutale quella del pubblico maschile).

Che con la menopausa la donna diventi folle, è certo uno dei più accreditati pregiudizi popolari, che, assieme ad altri, spiega come le credenze che si riferiscono alla menopausa rendano questa fase della vita femminile un momento cruciale e crudele per la donna, con l'aggravante di corollari di fantasie e spauracchi terrorizzanti del tipo: "se non diventerò pazza, diventerò ninfomane o depressa. Ingrasserò a dismisura e perderò ogni interesse per il sesso; invecchierò tutto di un colpo, etc...",

Ora, se è vero che anche le credenze popolari più assurde a ben vedere contengono in sé un granello di verità - magari stravolto e ingrandito a dismisura - dobbiamo però chiederci se la menopausa sia soltanto una crisi o non possa essere anche un momento evolutivo, con tutte le sue difficoltà, ma anche con delle buone possibilità di superamento.

La tempesta emotiva della menopausa

Questa fase della vita della donna che è chiamata menopausa (il "climaterio" è in senso più largo quella "età pericolosa" che introduce, comprende e segue la menopausa) è in realtà una età veramente critica, una vera "tempesta emotiva", e qualunque sia l'influenza che i mutamenti dell'attività ormonale possono esercitare su tutto il quadro psicosomatico, è indiscutibile che il controllo delle reazioni psicologiche, a volte imprevedibili e violente, che seguono alla decadenza organica, è uno dei compiti più difficili nella vita della donna.

Ai sintomi fisici tipici della fase preliminare del climaterio dovuti ad alterazioni endocrine e che si manifestano con le mestruazioni che diventano irregolari e che appaiono ad intervalli più o meno brevi o lunghi, con il flusso che aumenta o diminuisce di quantità, con disturbi vasomotori (le caratteristiche "caldane"), sensazioni di vertigine e sudorazioni, associate sovente a

cefalea, nevralgie, ecc., si aggiungono sintomi psicologici, quali: insonnia, stati ansiosi, eccitamento e depressione. Il decorso della menopausa è senza dubbio influenzato dal cessare della funzione ovarica che compromette la funzionalità del restante sistema endocrino, tuttavia le manifestazioni individuali del climaterio dipendono in gran parte dalla personalità della donna. Cioè: si può sostenere che se è vero che la funzione ghiandolare influenza e anzi sembra addirittura dare un impulso ai processi psicologici, è la struttura psicologica che deve poi aiutare a trovare qualcosa di valido per risolvere le difficoltà emotive e sopperire ai nuovi bisogni emotivi di quell'individuo "che possiede le ghiandole" e aiutarlo a superare le difficoltà.

Purtuttavia è innegabile che il climaterio stia sotto il segno di una umiliazione narcisistica difficile da superare. La donna perde, o sente di essere sul punto di perdere, tutto quanto aveva ricevuto durante la pubertà. Quando iniziano i processi regressivi genitali, l'attività delle secrezioni interne declina e i caratteri sessuali secondari perdono a poco a poco gli aspetti della femminilità. La donna sente la minaccia di una prossima decadenza, e questo segnale interiore che per la prima volta evidenzia anche l'inevitabile avvicinarsi della vecchiaia, accresce l'interesse della donna per la propria persona, Si può instaurare allora una lotta per salvare la propria femminilità in pericolo e questa lotta occupa il periodo preclimaterico, prima che la funzione genitale sia realmente cessata.

Così come la natura ai primi brividi di freddo dell'autunno si riveste di colori passionali, come in un ultimo appello di seduzione prima dell'inverno, anche la donna sembra ora voler riaffermare in un'ultima fiammata di femminilità la propria identità sessuale, prima dell'incipiente inverno della vecchiaia.

Si è paragonata questa età alla pubertà, perché proprio come allora, anche ora vi è un "eccesso" di attività; anche ora tutte le forze dell'Io sono mobilitate per arrivare a un migliore adattamento della realtà; gli antichi valori crollano e si prova un impulso a vivere esperienze nuove, eccitanti, talvolta anche pericolose perché illusorie e marcate da un forte narcisismo.

Questo eccesso di attività assume certamente forme diverse a seconda della diversa personalità dei soggetti. Talune donne indirizzano tutta la loro nuova attività iperinvestendo proprio quel settore che ora sentono minacciato: cioè la propria capacità riproduttiva, e, se pure anche prima avevano rifiutato la maternità, ora invece desiderano restare incinte e rivivere (o vivere per la prima volta) l'esperienza della maternità. Spesso, pur essendo assillate da molti problemi e da altri figli già grandi, la donna genera un ultimo bambino, quasi a voler sconfiggere l'incipiente sterilità e riaffermare così la propria creatività biologica e psicologica.

In altre donne, invece, che sono state assorbite totalmente fino ad allora dalla funzione materna, l'eccesso di attività può estrinsecarsi in altre direzioni, magari con un gettarsi con fervore in occupazioni che le conducano fuori

di casa. Quelle che prima di sposarsi avevano qualche talento poi accantonato, privilegiando le cure domestiche e materne, ora lo riscoprono e sembrano superare d'un balzo una sorta di inibizione che prima le aveva portate a seppellire questi loro interessi e capacità. Anche talenti creativi, artistici, possono riemergere, e del resto ciò è spiegabile con il fatto che il bisogno creativo artistico e intellettuale e la "produttività" della maternità sgorgano dalle stesse fonti e quindi appare anche molto naturale che l'una possa sostituirsi all'altro. Vi è infatti una creatività biologica ed una creatività "di testa", artistica o scientifica, prima appannaggio maschile e che oggi la donna sta invece affermando con forza come anche propria.

Così, una donna con istinto molto materno può aver abbandonato la creatività artistica e intellettuale, soddisfatta della creatività della maternità e della crescita dei figli, ed ora può ritrovarla e sostituirla all'altra con successo e piena soddisfazione. Evidentemente giocano qui pesantemente anche fattori culturali e sociali, tali da inibire o favorire questa rimessa in gioco di sè, spesso anche per la sopravvalutazione di valori quali la bellezza e la giovinezza propri alla nostra società fortemente orientata narcisisticamente, che disistima e svaluta invece la debolezza e la vecchiaia. In più, tradizionalmente, le donne sono state abituate a considerare come valori appunto quelli estetici (bellezza) o quelli oblativi (accuditivi, materni) e non invece lo sviluppo di una autentica identità, separata e indipendente.

L'eccesso di attività preclimaterico e il ritorno ad un atteggiamento psichico anteriore sono fenomeni che vengono messi in moto da diversi fattori. Eventi interiori ed esteriori contribuiscono a questo processo. Uno dei fattori più importanti è conseguente all'avvenuta o prossima emancipazione dei figli dalla madre: una sorta di taglio del cordone ombelicale psichico.

La situazione emotiva della madre non più giovane è assai simile a quella della ragazzina durante la prepubertà; anche allora il legame tra madre e figlia si spezzò, e questa si indirizzò verso nuove mete. Adesso è la madre a vivere questo abbandono, non più dal versante attivo ma da quello passivo, ed è lei ora che deve rivolgere altrove le proprie energie emotive.

Avvicinandosi alla menopausa una nuova maternità diventa impossibile, e l'attività che non ha più sfogo si orienta verso altri scopi, come se la donna si dicesse: "se non posso avere più figli devo cercare qualche altra cosa".

Ora, indubbiamente l'attività agisce da meccanismo di difesa; è come se la donna cercasse di negare inconsciamente la percezione della delusione e dell'umiliazione imminenti, quasi si impegnasse ad una energica lotta contro il declino che si annuncia.

Ma l'eccesso di attività si rivela anche una protesta della donna stessa: un voler affermare di non essere semplicemente una creatura al servizio della specie, una sorta di "macchina" per fare bambini, ma di avere una personalità più complessa, non soltanto volta emotivamente verso la cura dei figli, ma anche capace di altri interessi e passioni.

I processi psicologici di questo periodo hanno una impressionante analogia e specularità con quelli della pubertà e tutte quelle donne che non riescono a dominare le spinte istintuali e psicologiche che si fanno ora più intense, tendono a realizzare le loro fantasie e ripetono la loro pubertà psicologica,

La tensione interiore che cerca di ribellarsi al processo evolutivo determina ancora una volta la situazione alla quale si accennava sopra; il movimento progressivo verso il tramonto biologico è accostato alla prepubertà: il comportamento della donna subisce dei mutamenti che, a loro volta, suggeriscono un'idea di analogia tra il climaterio e la pubertà. Il climaterio stesso può essere diviso in due fasi corrispondenti a momenti diversi del processo biologico: la prima fase abbraccia gli anni in cui la mestruazione subisce gravi alterazioni o cessa completamente, mentre l'apparato sessuale endocrino non ha ancora smesso di funzionare nel suo insieme. La seconda fase corrisponde probabilmente allo spengersi definitivo di ogni traccia di attività in quella parte dell'organismo in cui si formano i gameti. Nel primo periodo può anche persistere l'eccesso di attività pre-climaterica, ma di solito tale periodo è caratterizzato da un aumento dell'eccitabilità e dell'attitudine sessuale, e, a seconda della situazione della donna stessa, da una lotta più o meno accanita contro queste sensazioni,esattamente come accade nella pubertà. Da qui improvvisi sbalzi di umore, incomprensibili ai familiari. Talvolta, una donna che ha sempre fatto una vita irreprensibile e tranquilla, può operare un tale cambiamento nel modo di comportarsi da sorprendere e sconcertare il suo ambiente.

Questa seconda pubertà può essere quindi caratterizzata, non diversamente dalla prima, da ogni sorta di bizzarrie del contegno (ecco quindi le credenze della "follia menopausale"). Alterazioni del contegno che hanno appunto fatto bollare questo periodo come l'età pericolosa", e che hanno giustificato la creazione tragico-comica della donna di mezza età propria alla tradizione della letteratura e del teatro, oltre che del cinema.

Altre donne, invece, vengono prese da una sorta di attività psichica ipomaniacale; hanno l'impressione che la loro vitalità psichica si sia intensificata, cercano di interessarsi ad ogni modernità, con un entusiasmo che spesso supera quello dei figli adolescenti. Fisicamente, cinquantenni e più, non sono disposte a rinunciare alla propria seduttività e psicologicamente cercano di negare la decadenza biologica della loro femminilità, aderendo maniacalmente alle illusioni che la cosmesi o la medicina suscitano in loro, in un sogno di eterna giovinezza. L' illusione narcisistica talvolta nega la realtà e fa loro vedere allo specchio come ancora giovane un volto segnato dal tempo (e talvolta appesantito dal trucco) tanto da porsi spesso in competizione con le donne più giovani. E' impossibile non ricordare a questo proposito la fiaba di Biancaneve. Le fiabe non sono infatti soltanto racconti per bambini, ma anche depositi di saggezza popolare e di intuizioni psicologiche molto valide. Così la Regina-Matrigna che interroga lo specchio: "Specchio, specchio

delle mie brame, chi è la più bella del reame?, è una donna che vede sfiorire il suo fascino e il potere sessuale che ne deriva in favore di una giovane donna nel pieno splendore della sua giovinezza. L'invidia e la gelosia che ne seguono, come nelle fiaba suddetta, anche nella vita hanno spesso esiti devastanti per quelle donne che non riescano a rinunciare alla loro immagine legata alla seduzione.

Il corpo in menopausa

La ricerca psicologica di questi ultimi anni si è molto occupata proprio della psicologia della donna e delle sue sensazioni ed emozioni in relazione al proprio corpo e al ciclo riproduttivo. E' emersa sempre più infatti l'esigenza di comprendere i rapporti tra i vari aspetti dell'esperienza femminile associata al corpo, e si è individuata un'area di studio rilevante per la psicologia della personalità, dato che il fondamento dell'identità e del Sé corporeo e la costruzione della realtà deve essere studiato sia nelle premesse biologiche che affettive.

Il body schema e l'immagine corporea, che sono rappresentazioni spaziali del proprio corpo che si struttura su base fisiologica e percettiva, sono in grado di rendere conto delle relazioni che il soggetto mantiene con se stesso, con gli altri, e con il mondo in generale.

Il corpo esprime il nostro "esserci", la nostra presenza, e dal punto di vista psicoanalitico, nel corso della vita la struttura dell'Io e l'identità dell'individuo sono fondate in modo significativo sulle sensazioni e sulla consapevolezza del corpo.

Ora, certamente la donna ha una consapevolezza maggiore del proprio corpo rispetto all'uomo, e lo sente più direttamente legato alla propria identità. Mediante il corpo si esprimono, attraverso sintomi di vario tipo, quelle condizioni del malessere legate a questa nuova situazione e che difficilmente riescono a tradursi in parole. E' molto difficile prescindere infatti dalla corporeità e dai cambiamenti fisici per descrivere e rappresentare quelle tappe dell'esperienza femminile che pure implicano tutta la sfera dello psichico e del sociale.

Se ad un corpo che cambia si accompagnano generalmente inquietudine e incertezze circa la propria identità, tra i primi segnali di un tale cambiamento ed il reale cambiamento intercorre un intervallo che dovrebbe permettere la elaborazione di tale mutamento che investe la persona intera, nel suo fisico, nella percezione di Sé, nella sua progettualità individuale e sociale.

Mai come in questo momento la donna vive il conflitto tra la propria immagine interna e quella che gli altri hanno di lei.

Il malessere, soprattutto nelle donne, privilegia spesso il canale corporeo per esprimersi. Il linguaggio del corpo esprime tutta la gamma delle rivendicazioni e delle lagnanze che la donna in questo periodo prova verso il mondo e verso se stessa.

Come nell'adolescenza, il corpo cambia, ma ora in maniera involutiva, dando segnali di un prossimo decadimento e che suscitano stupore e angoscia. La donna sembra chiedersi: "sono io questa"? Occorre abbandonare quell'immagine fisica, sia essa pienamente gratificante, oppure no, ma comunque conosciuta come propria, e nella quale ci si riconosceva, per quella svalutata e sofferente della vecchiaia, prossima, anche se non immediata? La difficoltà di esprimere rabbia e ribellione si riversa ancora una volta sul corpo, e può trovare una sua espressione nelle somatizzazioni invece di manifestarsi psicologicamente con stati di depressione.

Corpo fisico e corpo simbolico

Ma oltre alle emozioni che riguardano il cambiamento esteriore del corpo, a livello subconscio la donna comincia a percepire anche inquietanti segnali interni.

Il linguaggio del corpo è un linguaggio metaforico e il corpo medesimo è insieme produttore di segni indirizzati alla psiche e "segno" esso stesso, significante simbolico di emozioni e stati affettivi.

Così la psiche femminile è dominata dalla consapevolezza di uno "spazio interno". Uno spazio che può prendere, conservare, imprigionare anche, ma che è capace nel contempo di creare e di produrre. L'autorappresentazione corporea che la donna ha è quella di un corpo dotato di uno spazio interiore, che è potenzialmente creativo e riempibile ed in cui i processi produttivi sono legati alla sessualità.

Questo spazio cavo è suscettibile di essere riempito e svuotato secondo la dinamica del pieno e del vuoto, della fusione e della separazione, e questa percezione emozionale si evidenzia nei momenti di più forte marcatura biologica: nel menarca, nel ritmo mestruale, nella gravidanza, nella menopausa e, ovviamente, nell'attività sessuale.

Un altro elemento specifico dell'identità femminile è in riferimento al ritmo dell'interno del corpo e al suo linguaggio ciclico quale si manifesta nelle mestruazioni. Il disturbo del ritmo è quindi un disturbo dell'identità. Quando il ritmo corporeo viene alterato, l'immagine corporea si impoverisce e ne risulta danneggiata.

Il "compito evolutivo" della donna in menopausa consiste quindi essenzialmente nel "riconciliarsi" con questo suo nuovo corpo, che ha perduto

quella rassicurante scansione ciclica dovuta al ritmo mestruale, e che sembra improvvisamente ammutolire, divenire "altro". Se pure le mestruazioni siano state anche prima ritenute un doloroso fastidio, tuttavia per decenni per "quella" donna hanno significato e affermato la "sua" identità sessuale. Hanno ritmato il suo tempo anche psicologico oltreché fisiologico, e ogni volta il loro ritorno, o la loro sospensione, stavano a significare eventi fondamentali, desiderati o temuti, caricandosi così di significazioni emotive e affettive "forti".

Il menarca, con il conseguente inizio della percezione di una ormai possibile sessualità (desiderata e temuta insieme); la maternità, che, sia stata realmente vissuta oppure soltanto immaginata, è comunque baricentro della vita femminile, spartiacque tra un essere ancora "figlia" ed un affermarsi pienamente come donna; e ora la menopausa, con l'arrestarsi di questo ritmo: sono tutti momenti fondanti per l'identità femminile e sono tutti scanditi dalla presenza o assenza del flusso mestruale.

Così, se da sempre il flusso mestruale è legato ai significati simbolici del sangue, espressione di vita e rivelandosi esso stesso "flusso di vita", il suo inaridirsi suscita sentimenti di sterilità e di morte. Questa significazione "forte" del sangue, che può essere simbolo sia di vita come di morte (il "sangue versato"), giustifica tutti i rituali e le prescrizioni relativi alle mestruazioni, che da sempre sono "indicatori" anche di una localizzazione sociale, di uno status (da fanciulla a donna adulta sessuata e feconda, a madre, e infine a donna sterile, vecchia) e che dovevano perciò essere "contenuti" da tabù e prescrizioni che ne regolassero e limitassero sia i valori positivi, di fecondità, che quelli negativi, di distruzione e di morte. Chi non ricorda come ancora pochi decenni fa a una donna mestruata fosse vietato toccare piante o animali, pena il farli inaridire o morire? Superstizioni, certo, ma che rivelavano come il flusso "inutile" del sangue mestruale che significava una non avvenuta fecondazione (e quindi una morte dell'ovulo non fecondato), potesse, per una sorta di magia simpatetica, "contaminare" di sterilità e di morte il mondo vivente circostante.

L'ambivalenza legata al sangue, veicolo di vita come di morte, si riverbera nell'evento fisiologico delle mestruazioni e soprattutto si polarizza nei due momenti cruciali, quello iniziale e quello finale, così che la pubertà e la menopausa sono entrambe segnate da attesa e spavento: attesa e spavento di un diverso "ignoto" fisico e psicologico che si sta annunciando.

Occorre elaborare un "lutto" per la perdita di certe parti di Sé (giacché ogni momento di passaggio, di cambiamento, è anche una perdita, una piccola morte); ma, se la ragazzina mestruata deve rinunciare ai vantaggi dell'infanzia per quelli della maturità sessuale - in un cambio che si rivelerà tuttavia vantaggioso, - per la donna in menopausa il cambio non potrà che assumere le tinte della perdita e della rinuncia, offrendo in sostituzione ben pochi risarcimenti, così da rivelarsi assai più doloroso.

E' quindi innegabilmente una situazione di "crisi", che, come ogni situazione di crisi può far precipitare ed aggravare tutti quei disturbi che magari erano rimasti latenti in precedenza, riattivando conflitti non risolti, ansie depressive che necessitano di una elaborazione profonda attraverso la quale elaborare nuove scelte e individuare nuove direzioni della propria vita. Ma come ogni situazione di crisi può anche portare ad una ristrutturazione della personalità, esattamente come specularmente la pubertà fu un momento di crisi e di ricapitolazione di tutti i problemi dell'infanzia, tendente tuttavia ad uno sviluppo positivo, ad un superamento e ad una maggiore integrazione della persona e ad un consolidamento della propria identità.

Per la donna che durante la giovinezza e maturità abbia saputo investire "bene" le proprie risorse affettive e psicologiche, la fase della menopausa può momentaneamente disturbare, ma non negare la possibilità di uno sviluppo di una posizione emotivamente e socialmente più autonoma, più assertiva e indipendente. La percezione del cambiamento dell'immagine corporea indurrebbe sì ad un vissuto di crisi, ma si risolverebbe poi in una ristrutturazione del Sé in funzione dei nuovi compiti esistenziali.

Accettando comunque che la menopausa è realmente sotto il segno della perdita (in questo all'inverso della pubertà che è invece sotto il segno dell'acquisizione: della sessualità, di nuove prospettive di vita, ecc.), da una fase iniziale di destrutturazione e di attacco dell'immagine di Sé, costruita nella prima età adulta, si passa ad una fase intermedia di elaborazione e riassestamento e poi ad una finale di integrazione del cambiamento e assunzione di una nuova struttura di vita.

Per la donna, allora, l'accettazione della perdita della propria fertilità potrà essere compensata con l'identificazione con la maternità delle proprie figlie o nuore. La consapevolezza di aver vissuto pienamente potrà consentirle di "stare alla finestra", godendo anche della realizzazione di propri figli e nipoti.

Se la donna in menopausa è invece una donna che lavora, una professionista o una artista, o comunque ha un lavoro impegnativo e gratificante, potrà coglierne ancora a lungo i frutti con piena soddisfazione, anzi compensando la minore energia fisica con una maturità più consapevole delle proprie capacità e mete.

Quanto alla sessualità, la perdita della passionalità può essere sostituita dalla maggiore consapevolezza dei propri desideri e delle proprie possibilità, se maturata nel corso di una vita sessuale lunga e soddisfacente.

Il processo verso la vecchiaia è inevitabile, seppure ancora ritardabile per un po', e questo sia il medico che lo psicologo non possono e non debbono negarlo inducendo a false illusioni. E' una realtà cui nessuno sfugge, ma non è mera retorica dire che ogni stagione della vita contiene in sé una possibile bellezza e dei frutti da cogliere, sempre che per ottenerli siamo disposti alla rinuncia di qualcos'altro.

Il narcisismo di mezza età

L'integrità è dunque il compito di vita dell'età matura, e per integrità si intende la capacità di accettare il proprio ciclo vitale e le persone che vi hanno assunto un ruolo significativo, come necessarie e non modificabili. Questo porta a una rappacificazione e a un ritrovamento anche del rapporto con i genitori, accettati per quello che sono con i loro limiti e difetti, ma anche con i loro aspetti positivi.

E tuttavia l'evoluzione positiva della crisi menopausale può essere resa impossibile da un narcisismo "maligno", che non permette di risolvere i conflitti interni ed esterni che la donna è comunque chiamata ad affrontare. Così la mancata o la perdita di quella integrazione di cui sopra si manifesta come disperazione o come una inconscia paura della morte dovuta al fatto che l'unico ciclo vitale possibile non è accettato come definitivo e si continua a proiettare all'esterno la propria noia, disgusto o insoddisfazione continuando ad aspettare che "la vita cambi". Il mancato superamento di un narcisismo onnipotente ed illusorio irrigidiscono la personalità, assumendo tratti ossessivi, intolleranti e ostili, oppure depressivi.

Eccessivi sentimenti di invidia e rivalità impediscono un normale adattamento all'età matura e alla vecchiaia che seguirà, e rendono impossibile quella identificazione con i giovani che può far gioire delle vittorie e dei successi altrui.

Vi è invece un "narcisismo di mezza età" che aiuta a risolvere positivamente questa fase di crisi, ed è quando, per i motivi elencati sopra, l'aumentato investimento narcisistico si volge "benignamente" al recupero del proprio passato. La memoria ora non soltanto permette di ricordare eventi e persone, ma anche di "capire" meglio la propria vita passata. Si sviluppa la capacità di sperimentare godimento e gratitudine per quanto si ha e si è avuto, - invece che gelosia, invidia, vergogna per ciò che non si è saputo fare,- e con essa il desiderio e la capacità di condividere con gli altri questo patrimonio di vita.

Il narcisismo patologico invece induce a una costante svalutazione del proprio passato e del presente, ad una "mancanza di memoria" che rende il Sé vuoto e insignificante, riverberandosi poi nella svalutazione proiettiva degli altri. Non si accetta l'inevitabile declino fisico e la perdita di potere che ne deriva, e non riconoscendo dentro di sé dei contenuti affettivi e spirituali che riparino questa perdita, la vita futura è percepita sotto il segno della catastrofe.

Riassumendo, possiamo individuare diversi momenti possibili nel periodo della menopausa e del climaterio. Un momento di crisi ed una fase di transizione, che possono però evolversi in una fase evolutiva, di sviluppo e

ristrutturazione del Sé. Si sono anche messi in risalto i fattori negativi che incidono sul vissuto della donna e possono radicalizzare questo malessere con sintomatologie fisiche e psichiche e quelli positivi che invece possono aiutare a integrare nel Sé questa nuova autopercezione corporea e indurre allo sviluppo di una posizione emotivamente e socialmente più autonoma e assertiva.

La menopausa è quindi sia una crisi evolutiva che una tappa esistenziale, che contiene in sè elementi maturativi e di sviluppo. Anche in situazioni normali le fasi di passaggio da uno stato ad un altro possono dar luogo a vissuti di crisi dovuti alla difficoltà di riconoscere una continuità dell'esperienza di se stessi tra il "prima" e il "dopo", a cui segue però una ristrutturazione della propria identità anche sessuale.

Il fondamentale compito evolutivo che attende la donna in menopausa consiste essenzialmente nell'accettazione realistica del trascorrere del tempo, dei propri limiti e della responsabilità della propria vita passata. L'accettazione che certi traguardi non saranno ora più possibili e la realistica valorizzazione di quelli già raggiunti. Soprattutto in questa fase si evidenzia l'importanza delle relazioni "buone" interiorizzate, cioè il ritrovamento dentro di sé degli aspetti positivi delle relazioni ed esperienze passate, e il ricomporsi dell'ambivalenza odio-amore nei confronti delle persone che hanno avuto un ruolo significativo nella vita passata o che lo avranno in quella futura.

Laddove disturbi della personalità impediscono questa integrazione, è consigliabile un intervento di aiuto psicologico, sia con la psicoterapia individuale,- che permetta di sciogliere quei nodi irrisolti che bloccano l'evoluzione,- sia con i gruppi di aiuto-aiuto dove le donne che stanno vivendo, o hanno già vissuto questa problematica, possono confrontarsi e, attraverso la messa in comune della proprie esperienze, possono trovare delle soluzioni al proprio malessere psicofisico.

Capitolo 4: l'igiene alimentare in climaterio

L'importanza dell'alimentazione nella prevenzione e nella cura di molte malattie è oggi universalmente riconosciuta. Nel periodo climaterico, a seguito dei cambiamenti metabolici già menzionati, una corretta alimentazione diventa un punto essenziale della prevenzione dell'aumento ponderale, delle malattie cardiovascolari e dell'osteoporosi.

L'incremento ponderale in climaterio

Uno dei principali e più precoci problemi che inducono la paziente in età perimenopausale a consultare il proprio medico è quello dell'incremento di peso, evenienza che spesso si verifica nel passaggio dal periodo fertile avanzato alla menopausa. Nei soggetti di sesso femminile il massimo incremento ponderale si registra, infatti, durante il periodo puberale e negli anni immediatamente precedenti la menopausa.

Al momento della menopausa circa il 47% delle donne presenta un incremento medio di peso di 5 kg, il 30% di 6-15 kg ed il 17% di oltre 15 kg, condizione, quest'ultima, di franca obesità.

Dopo la menopausa si rileva un'ulteriore tendenza all'aumento di peso, anche se più graduale e meno significativa. Essa si può sommariamente stimare in circa 2-6 kg nel 24% dei soggetti e in più di 6 kg nel 13%. (Tab. 4.1)

A) Dai 15 ai 25 anni il peso tende progressivamente ad aumentare fino a stabilizzarsi
B) Dai 25 ai 40 anni il peso è sostanzialmente stabile, può modificarsi solo per errori alimentari o per cattivo controllo in gravidanza o durante l'allattamento
C) Dai 40 ai 50 anni il peso, in particolare poco prima della menopausa, tende ad aumentare con incremento medio di 5 Kg in circa il 47% delle donne
D) Dai 50 ai 60 anni si verifica un ulteriore aumento di peso di circa 2-4 Kg nel 24% delle donne

Tabella 4.1. Variazioni del peso corporeo nella donna.

Tra le principali cause dell'incremento ponderale troviamo:

1) la cessazione dell'attività ovarica ed un possibile rallentamento di quella tiroidea, con relativo incremento dei livelli di TSH;

2) l'incremento dell'apporto calorico ed la riduzione dell'attività fisica, anche per problemi di ordine psicologico;

3) la riduzione del metabolismo basale legata all'età.

Queste modificazioni metaboliche, strettamente legate tra loro, creano un circolo vizioso di difficile risoluzione (Tab. 4.2).

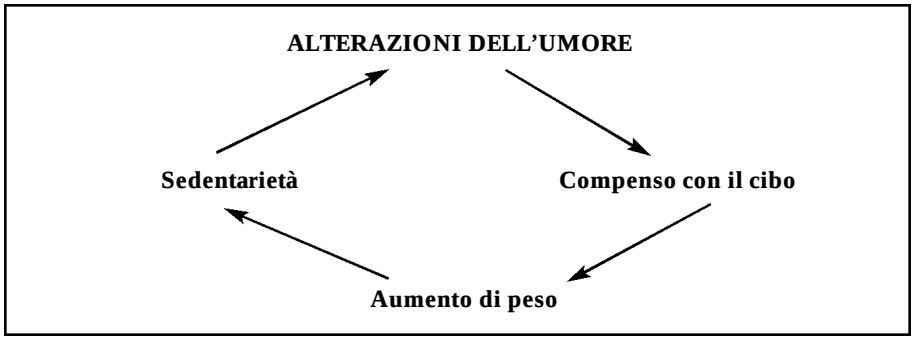


Tabella 4.2. Il circolo vizioso del sovrappeso.

Distribuzione adiposa: conseguenze cliniche e biologiche

Nella donna in età fertile il tessuto adiposo tende a distribuirsi prevalentemente, pur se con varianti etniche e costituzionali, in regione gluteo-femorale. Questo si verifica per azione degli steroidi sessuali e determina un basso rapporto fra la circonferenza della vita e quella dei fianchi (WHR = *waist to hip ratio*). Il tessuto adiposo gluteo-femorale è un grasso a lento metabolismo, importante nella gravidanza e durante l'allattamento.

Dopo la menopausa, come conseguenza del calo degli ormoni ovarici, l'eventuale accumulo di adipe si verifica prevalentemente in regione addominale, come accade nei soggetti di sesso maschile. Ciò determina un incremento del WHR. Il tessuto adiposo addominale, a differenza di quello gluteo-femorale, è a rapida metabolizzazione e viene sfruttato dall'organsimo prevalentemente per affrontare situazioni di emergenza (lavoro muscolare, digiuno, stress, etc.)

L'aumento di peso alla menopausa e la ridistribuzione del tessuto adiposo determinano un incremento di rischio di morbilità e mortalità. Gli indici più semplici per valutare questo rischio sono l'indice di massa corporea (BMI: *Body Mass Index*) ed il già citato il rapporto tra la circonferenza della

vita e quella dei fianchi (WHR). Un BMI superiore a 30 e un WHR superiore a 0.85 indicano un aumentato rischio di morbilità e mortalità (Tab. 4.3)

La conseguenza dell'incremento di peso e della ridistribuzione del tessuto adiposo, che da prevalentemente periferico (gluteo-femorale), diviene soprattutto centrale (addominale), è quella di un aumento del rischio di malattie metaboliche, cardiovascolari e tumorali (Fig. 4.1)

A) Indice di Massa Corporea (IMC o BMI: *Body Mass Index*) (peso in Kg/altezza in m^2)

Normale	19 - 23.9
Sovrappeso	24 - 29.9
Obesità	30 - 39.9
Obesità grave	> 40

B) Rapporto circonferenza vita/fianchi 'WHR: Waist to Hip Ratio) (circonferenza vita in cm/fianchi in cm)

Distribuzione di tipo addominale	> 0.85
Distribuzione di tipo intermedio	0.84 - 0.78
Distribuzione di tipo gluteo-femorale	< 0.78

Tabella 4. 3. Indici di valutazione del rischio di morbilità e mortalità.

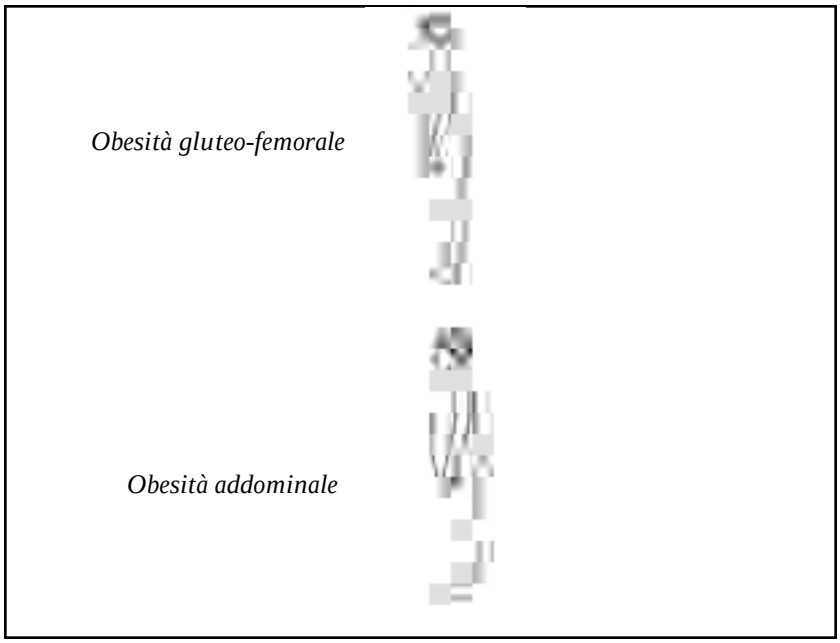


Figura 4.1. Tipi di obesità.

L'obesità gluteo-femorale, caratterizzata da deposito di adipe a livello sottocutaneo, ha scarse conseguenze sul piano metabolico, ma comporta, insieme a quella addominale, un incremento degli estrogeni liberi circolanti per aumento della conversione periferica dell'androstenedione e del testosterone rispettivamente in estrone ed estradiolo e per una riduzione della SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). Questo iperestrogenismo sarebbe all'origine dell'aumentato rischio di cancro dell'endometrio nella donna obesa in menopausa.

L'obesità di tipo addominale (IMC > 30 e WHR > 0.85) determina rilevanti conseguenze di ordine metabolico oltre che consistenti e complessi effetti sul piano endocrino.

In conseguenza della distribuzione anatomica e della vascolarizzazione, l'adipe addominale determina un afflusso notevole di acidi grassi liberi al fegato causando numerose alterazioni metaboliche:

1) ridotta tolleranza glucidica
2) iperinsulinismo e correlato aumento della pressione arteriosa
3) dislipidemia, con aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL
4) iperfibrinogenemia.

Tutte queste concomitanti alterazioni comportano un aumento del rischio metabolico e cardiovascolare (Tab. 4.4) (Tab. 4.5)

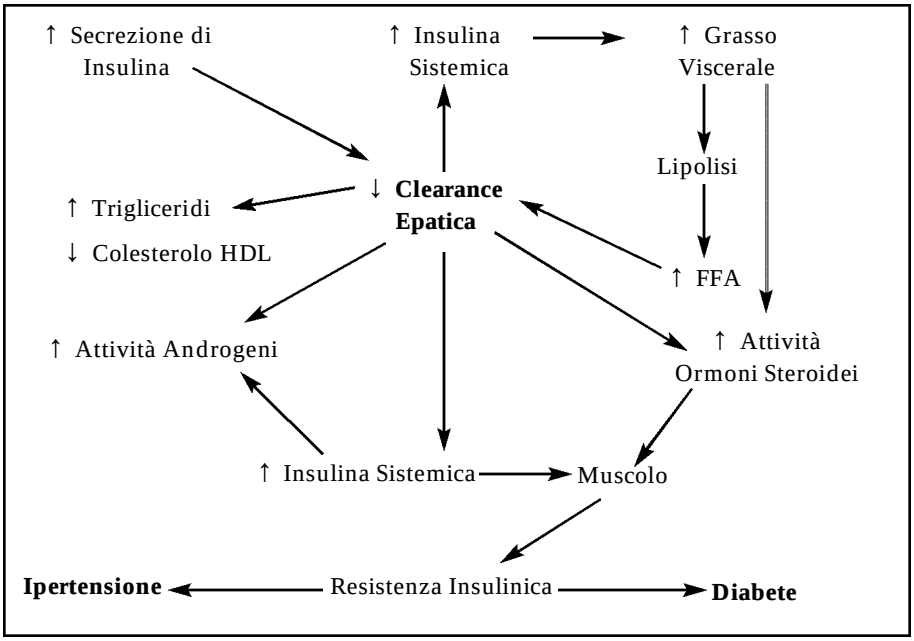


Tabella 4.4 . Obesità addominale e rischio cardiovascolare.

Questo quadro si accompagna ad una serie di modificazioni di carattere endocrino tra le quali troviamo:

1) un aumento di produzione degli androgeni di origine surrenalica ed ovarica

2) una ridotta sintesi di SHBG, col risultato finale di un aumento dell'attività estrogenica e androgenica. L'obesità di tipo addominale non solo contribuisce, con quella gluteo-femorale, all'aumento del rischio del carcinoma endometriale, ma costituisce anche un ben preciso fattore di rischio per il carcinoma della mammella.

Un certo sovrappeso in età climaterica presenta anche qualche vantaggio, in particolare esso esercita un'azione di protezione nei confronti dell'osteoporosi. Questo è dovuto verosimilmente al maggior carico meccanico che costituisce un importante stimolo per la neoformazione del tessuto osseo. Indubbia importanza riveste anche la maggior secrezione estrogenica che si osserva nelle donne obese (tanto nell'obesità addominale quanto in quella di tipo gluteo-femorale) ed anche la maggiore attività androgenica, presente solo nell'obesità di tipo addominale. Gli estrogeni sono infatti importanti sia per l'assorbimento del Calcio, sia per il mantenimento del *turnover* osseo. Gli androgeni, per le loro proprietà anabolizzanti, costituiscono uno specifico fattore di protezione osseo.

Questo unico beneficio è ben poca cosa a confronto dei rischi più consistenti di tipo cardiovascolare, metabolico e tumorale, a cui è da aggiungere l'incremento del rischio di artrosi. Va inoltre tenuto conto che le pazienti francamente obese subiscono un ulteriore aumento del rischio di morbilità e di mortalità in quanto tendono a condurre una vita sedentaria.

Per questi motivi l'aumento di peso in climaterio, in particolare quando il BMI è superiore a 30 ed il WHR è superiore a 0.85, deve essere prevenuto e combattuto con una dieta ipocalorica ed un aumento della attività fisica.

Patologia cardiovascolare, alimentazione, obesità

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nella donna dopo la menopausa.

Fino all'età di 45 anni esse prediligono nettamente il sesso maschile; dopo la menopausa la donna perde questa sua naturale protezione. Gli estrogeni sembrano rappresentare il principale fattore di protezione nei confronti delle malattie cardiovascolari.

I fattori che maggiormente incidono sull'aumento del rischio cardiovascolare nella donna in postmenopausa sono:

1) Modificazioni dell'assetto lipidico: dopo la menopausa aumentano i livelli del colesterolo totale, dei trigliceridi, delle VLDL, delle LDL e della lipasi a, mentre si riducono, con l'età, le HDL.

2) Modificazioni dei fattori della coagulazione: le donne in postmenopausa presentano un incremento medio della fibrinogenoemia pari a circa il 6%, del fattore VII e di altri fattori della coagulazione ad azione protrombotica.

3) Modificazioni della pressione arteriosa: dopo la menopausa si assiste ad un incremento dei livelli pressori medi, sia sistolici che diastolici, fenomeno anche questo dipendente direttamente dalla cessazione della produzione estrogenica. Gli estrogeni esercitano infatti un'azione di modulazione sul *turnover* delle catecolamine (riduzione della attività noradrenergica a livello del sistema nervoso centrale) ed influenzano l'attività neuroendocrina del sistema oppioide. Un ulteriore effetto sulla pressione arteriosa è dato dalla loro accertata azione vasodilatante diretta (Fig. 4.2)

4) Assenza degli effetti emodinamici indotti dagli estrogeni (vedi capitolo "La terapia ormonale sostitutiva")

5) Modificazioni del peso corporeo e della distribuzione adiposa (Tab. 4.5): l'obesità ed una distribuzione centrale del grasso corporeo (IMC > 30 e WHR > 0.85), che si riscontrano spesso in menopausa, possono contribuire ad un aumento del rischio cardiovascolare, con una ulteriore alterazione dell'assetto lipidico ed incremento del fibrinogeno e dei livelli pressori medi.

5) Modificazioni della tolleranza glicidica e diabete.

Non sono stati del tutto chiariti gli effetti della menopausa sulla secrezione di insulina e sul metabolismo glicidico. Il diabete esercita un ruolo importante nella donna per quanto riguarda sia l'incidenza che la prognosi della patologia cardiovascolare, ed in particolare quello non insulino-dipendente si sviluppa più spesso nella donna dopo i 50 anni rispetto all'uomo della

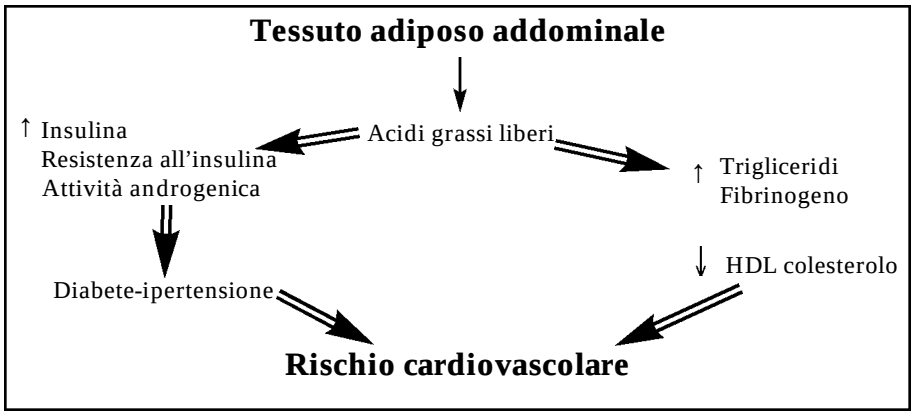


Tabella 4.5. Obesità addominale quale fattore di rischio cardiovascolare.

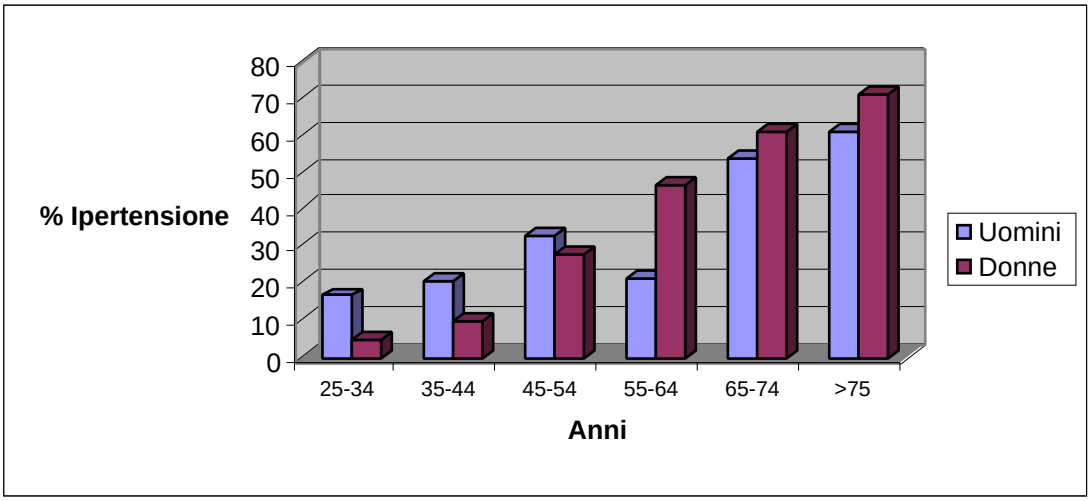


Figura 4.2 Incidenza dell'ipertensione: distribuzione per sesso ed età.

stessa età. Numerosi studi hanno evidenziato che dopo una menopausa naturale, in assenza di altri fattori predisponenti come obesità, storia di diabete mellito gestazionale o familiare, non vi è una alterata tolleranza glicidica nè tantomeno alterati livelli di insulina. Pazienti postmenopausali, pur se in buona salute e senza fattori di rischio, sottoposte al test di tolleranza glicidica possono presentare una resistenza insulinica maggiore rispetto a quella osservata in donne in età fertile. La sensibilità all'insulina aumenta in queste donne con l'uso degli estrogeni e si riduce con i progestinici.

Il rischio cardiovascolare è maggiore nelle donne obese, in particolare con obesità di tipo addominale, nelle diabetiche, nelle fumatrici ed in quelle che praticano una scarsa attività fisica.

In questi casi è di fondamentale importanza non solo una correzione dello stile di vita in termini di astensione dal fumo e di incremento dell'attività fisica quotidiana, ma anche e soprattutto una alimentazione qualitativamente corretta e quantitativamente adeguata.

Osteoporosi, alimentazione, obesità

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della sua microarchitettura. Ciò determina un maggior rischio di frattura per aumento della fragilità dei singoli segmenti scheletrici. Questa patologia è da qualche anno al centro dell'interesse della comunità medico-scientifica internazionale, soprattutto in relazione agli elevati costi sociali che le fratture osteoporotiche comportano. Tali fratture sono infatti conseguenza abbastanza comune del deterioramento osseo: negli USA è stato stimato che quattro donne su dieci in postmenopausa possono andare incontro ad una o più fratture osteoporotiche.

La perdita di massa ossea nella donna presenta due fasi:

a) di riduzione rapida dopo la menopausa, (circa il 2-3% l'anno), legata alla caduta degli estrogeni
b) di riduzione lenta, (circa lo 0.5% l'anno), legata all'invecchiamento.

I principali fattori di rischio della malattia si possono riassumere in tre categorie:

1) genetici: razza bianca, asiatica, familiarità, costituzione magra.

2) endocrini: regolarità dei cicli, disfunzioni tiroide, surrenaliche e paratiroidea.

3) stile di vita e fattori nutrizionali: scarsa attività fisica e ridotta esposizione al sole, scarso apporto alimentare di Calcio, aumentato apporto di Sodio, proteine e fibre, fumo ed eccesso di alcool.

Questi fattori condizionano il raggiungimento del picco di massa ossea in età fertile, e la velocità di perdita ossea dopo la menopausa.

Gli estrogeni sembrano controllare la sintesi e la secrezione di diversi fattori di crescita attivi sull'osso ed influenzano l'omeostasi del Calcio, aumentandone l'assorbimento intestinale e riducendone l'eliminazione urinaria.

Una corretta alimentazione, in particolare un corretto apporto di Calcio durante l'accrescimento, le gravidanze, l'allattamento ed il climaterio, assieme ad un corretto stile di vita, contribuiscono al mantenimento di un buon patrimonio osseo.

L'alimentazione in climaterio

In relazione a quanto è stato esposto possiamo trarre le nostre conclusioni in relazione alla composizione ottimale della dieta nella postmenopausa. Una dieta qualitativamente corretta e quantitativamente adeguata si deve associare a sane abitudini di vita (aumento dell'attività fisica, astensione dal fumo e dall'alcool).

Prevenzione alimentare del rischio cardiovascolare

La prevenzione alimentare del rischio cardiovascolare si basa essenzialmente sul controllo dell'incremento ponderale, della dislipidemia e dell'ipertensione.

1) Controllo dell'incremento ponderale

Per prevenire l'incremento ponderale che tende a verificarsi nella fase tardiva del periodo fertile, e' necessaria una dieta bilanciata, un costante controllo dell'assunzione calorica ed un aumento dell'attività fisica.

Alle pazienti che presentano un eccesso ponderale (IMC > 24 e < 30) deve essere consigliata una dieta ipocalorica, mentre per le pazienti obese (IMC > 30) si impone una dieta rigidamente ipocalorica.

Vanno infine tenute maggiormente sotto controllo le donne che presentano un sovrappeso di tipo addominale, con un WHR > a 0.85, per le maggiori conseguenze metaboliche ed oncologiche che questo tipo di sovrappeso comporta (Tab 4.6)

A) Donne Normopeso (BMI<24) → Dieta normocalorica e aumento attività fisica
B) Donne in eccesso ponderale (BMI>24 e <30) → Dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica
C) Donne obese (BMI >30) e obese gravi >40) → Dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica compatibile con il grado di obesità
Maggior controllo quando WHR > 0.85

Tabella 4.6. Prevenzione cardiovascolare: controllo dell'incremento ponderale.

2) Controllo dell'assetto lipidico, glucidico e protidico

Per controllare le modificazioni dell'assetto lipidico che si verificano dopo la menopausa è necessaria una dieta con un contenuto in grassi non superiore al 30% delle calorie totali. Tali lipidi dovrebbero essere così ripartiti: acidi grassi saturi < 10%, monoinsaturi 14-16%, poli-insaturi 6-7%, colesterolo alimentare < 200-300 mg / die.

La quota di poli-insaturi dovrebbe includere una certa porzione di acidi n-3 (circa 1% acido linoleico, 0.1-0.3% di EPA+DHA). Si ritiene inoltre che il rapporto ottimale di acidi grassi n-6 / n-3 è di circa 6-7 / 1. Questo obiettivo si può raggiungere aumentando l'apporto di alfa-linoleico tramite il consumo di verdure (parti verdi), e di EPA (acido eicosapentaenoico) + DHA (acido docosaesaenoico) attraverso il consumo di pesce (Tab. 4.7).

A) Donne non dislipidemiche	
Lipidi totali	30%
Acidi grassi saturi	<10%
Acidi grassi monoinsaturi	14-16%
Acidi grassi polinsaturi	6-7%
	Acido linoleico1%
	EPA - DHA 0,1-0,3%
Colesterolo alimentare	300-200 mg
B) Donne dislipidemiche	
Lipidi totali	25%
Acidi grassi saturi	7%
Acidi grassi monoinsaturi	14-16%
Acidi grassi polinsaturi	10%
	n-6 / n-3 = 6-7 / 1
ColesteroloAlimentare	200 mg

Tabella 4.7. Prevenzione cardiovascolare: ripartizione lipidica ottimale.

I grassi di derivazione animale sono prevalentemente saturi, soprattutto quelli presenti nella carne dei ruminanti (bovini e caprini), mentre possono contenere una certa quantità di grassi insaturi la carni suine e il pollame. Gli acidi grassi saturi sono la causa principale della ipercolesterolemia (Tab. 4. 8) (Tab. 4. 9).

Nell'olio di oliva l'acido grasso predominante, monoinsaturo, è l'acido oleico, mentre in molti oli di semi (mais, girasole, soia, ecc.), l'acido grasso prevalente, polinsaturo, è quello linoleico. Infine in alcuni oli (soia, colza) sono presenti anche quantità apprezzabili di acido alfa-linoleico. Gli acidi

Cervello	2000	Ostriche	123	Tonno sott'olio	55
Uovo (tuorlo)	1480	Sardina sott'olio	120	Margarina	50
Rene (rognone	804	Panna	109	Salmone cotto	47
Uovo (intero)	504	Aringa in scatola	97	Crema di latte	43
Animelle	466	Carni magre	87-98	Salmone in scat.	35
Fegato bovino	438	Petto di pollo	80	Latte condensato	34
Caviale	300	Maionese	71	Pasta all'uovo	31
Burro	250	Carpa	67	Latte intero	14
Gamberi	150	Tonno in scatola	65	Latte parz. screm.	5
Anguilla	142	Tonno al naturale	63	Latte scremato	2
Aragosta	135	Luccio platessa	63		
Cozze	126	Trota	56		

Tabella 4.8. Contenuto in colesterolo di alcuni alimenti (mg di colesterolo per 100g di parte edibile).

Burro	48,8	Olio semi di mais	12,9	Latte (intero)	2,1
Strutto	42,5	Olio semi di giras.	11,5	Coniglio	2,1
Margarina	25,5	Tuorlo d'uovo	9,8	Latte parz. screm.	0,9
Pancetta	24,3	Olio semi di colza	6,3	Ceci	0,6
Groviera	17,4	Pollo	5,9	Fagioli	0,5
Parmigiano	15,4	Noci	5,2	Riso	0,2
Fontina	14,7	Mandorle	4,3	Latte scremato	0,1
Agnello	14,0	Nocciole	4,1	Merluzzo	0,1
Olio di oliva	13,6	Tacchino	3,6		
Olio semi di soia	13,4	Aringa	3,3		

Tabella 4.9. Contenuto in acidi grassi saturi di alcuni alimenti (grammi di grassi per 100g di parte edibile).

grassi insaturi abbassano la colesterolemia, in parte in conseguenza di una sostituzione dei saturi (monoinsaturi) e in parte per un meccanismo indipendente (polinsaturi) (Tab. 4. 10) (Tab. 4.11)

Olio di soia	61,0
Olio disemi di girasole	60,7
Olio si semi di mais	50,9
Olio di semi di sesamo	42,2
Noci	38,8
Olio di semi di colza	27,7
Olio di semi di arachide	21,9
Pancetta	18,7
Margarina	17,0
Mandorle	10,1
Olio di oliva	9,0
Tuorlo d'uovo	3,8
Tacchino	3,1
Burro	2,7
Pollo	2,7
Coniglio	1,6
Agnello	1,4
Uovo (intero)	1,3
Parmigiano	0,7
Bovino adulto	0,6
Latte parz. scremato	0,5
Latte intero	0,1

Tabella 4.10. Contenuto in acidi grassi polinsaturi di alcuni alimenti (grammi di acidi grassi polinsaturi per 100g di parte edibile).

Olio di oliva	73,2
Olio disemi di colza	60,7
Olio di semi di arachide	53,9
Olio di semi di sesamo	40,1
Nocciole	37,9
Mandorle	36,7
Margarina	35,5
Olio di semi di mais	31,6
Burro	23,7
Olio di semi di girasole	22,4
Olio di semi di soia	20,6
Tuorlo d'uovo	12,8
Agnello	11,3
Noci	8,9
Pollo	8,0
Parmigiano	7,8
Bovino adulto	7,5
Tacchino	4,6
Uovo intero	4,5
Latte intero	1,1
Latte parz. scremato	0,5
Latte scremato	0,0

Tabella 4.11. Contenuto in acidi grassi monoinsaturi di alcuni ali - menti (grammi di acidi grassi mo - noinsaturi per 100g di parte edibile).

Gli acidi EPA e DHA sono composti a lunga catena ed alta insaturazione, derivati dall'acido alfa-linoleico, della serie n-3, e presenti in quantità rilevanti negli oli e nei tessuti di animali marini (alghe, pesci e animali che si nutrono di questi) provenienti, soprattutto, dai mari freddi. Il loro effetto prevalente si esplica inibendo o modulando la funzione di cellule (piastrine, leucociti e monociti) coinvolte in processi immunitari e in processi patologici del sistema vascolare. Questi composti esercitano anche effetti sul metabolismo lipoproteico, essendo in grado di ridurre i livelli dei trigliceridemia.

Un adeguato apporto di fibre (25 gr. al dì) e proteine vegetali può svolgere un ruolo secondario, ma non trascurabile, nella riduzione dell'apporto e dell'assorbimento dei grassi (Tab. 4.12)

Ceci	Fagioli	Lenticchie	Soia	Piselli	Carciofi	Fave
Lattuga	Pere	Fagiolini	Kiwi	Finocchi	Carote	Mele
Pesche	Banane	Asparagi	Fragole	Pompelmi	Arance	

Tabella 4.12. Alimenti ricchi in fibre.

Bevande alcoliche e carboidrati semplici sono imputati sia per l'apporto calorico "voluttuario" e non saziante, sia per i diretti riflessi sulla trigliceridemia e sulla glicemia. Mentre un moderato consumo di alcool (1-2 bicchieri di vino al dì) ha un effetto favorevole sui livelli di HDL.

E' noto, inoltre, che modificazioni ossidative delle lipoproteine a bassa densità possono promuovere lo sviluppo dell'aterosclerosi, osservazione che ha suscitato un notevole interesse sul ruolo degli antiossidanti nella preenzione delle malattie coronariche. In particolare, un incremento dell'apporto dietetico di vitamina E con la dieta sembra associarsi ad un minor rischio di morte per malattia coronarica nelle donne dopo la menopausa (Tab. 4.13).

Vitamina A	**Vitamina C**	**Vitamina E**	**Vitamina D**
Carote	Ribes	Oli vegetali	Olio di fegato di merluzzo
Cavoli	Kiwi	Oli di pesce	Anguilla affumicata
Spinaci	Agrumi	Avocado	Anguilla fresca
Mango	Fragole	Burro, margarina	Salmone fresco
Melone	Cavolfiori	Uova	
Albicocca	Peperoni	Fegato	
Ciliegie	Prezzemolo	Legumi	
	Castagne	Broccoli	
	Patate	Noci	

Tabella 4.13. Alimenti ad elevato contenuto vitaminico.

La quantità di glucidi nella dieta non deve essere superiore al 55-60% delle calorie totali giornaliere.

In particolare in presenza di diabete o di ridotta tolleranza glucidica, i carboidrati devono essere assunti in modo frazionato e devono essere sempre accompagnati da una adeguata quantità di fibre (legumi e verdure). La suddivisione fra zuccheri semplici, cosiddetti " a rapido assorbimento" e complessi ha oggi perso gran parte del suo significato. Ciò è dovuto alla nuove acquisizione sull'indice glicemico" (IG) degli alimenti, inteso come il diverso impatto che i singoli cibi esercitano sulla glicemia e sull'insulinemia in rapporto a molteplici fattori fra cui la prevalenza di amilosio o aminopectina, alcune manipolazioni tecnologiche dei cibi, l'influenza della cottura, la presenza di fibre ed antinutrienti, le interazioni fra grassi, proteine e Sodio. Il concetto di IG valorizza, quindi, il diverso incremento della curva glicemica dopo l'assunzione dei singoli alimenti glucidici (Tab. 4.14).

100%	*Miglio*	***50-59%***	*Saccarosio*	*Yogurt*
Glucosio	*Riso bianco*	*Farina di grano*	*Patatine fritte*	*Pomodori*
	Fave fresche	*Pasta*		
80-90%	*Patate novelle*	*Granoturco*	***40-49%***	***20-29%***
Cornflakes	*Rape*	*dolce*	*Pasta integrale*	*Fagioli*
Carote		*Crusca*	*Arance*	*Lenticchie*
Patate	***60-69%***	*Biscotti*		*Fruttosio*
Maltosio	*Pane bianco*	*d'avena*	***30-39%***	
Miele	*Riso integrale*	*Biscotti da thé*	*Fagiolini*	***10-19%***
	Barbabietole	*Piselli surgelati*	*Mele*	*Soia*
70-79%	*Banane*	*Patate dolci*	*Gelati*	*Arachidi*
Pane integrale	*Uva sultanina*		*Latte*	

Tabella 4.14. Indice glicemico di vari alimenti.

L'80% dei glucidi assunti con la dieta dovrà essere rappresentato da carboidrati complessi: in merito al loro IG sono da preferire legumi, pasta e riso rispetto a pane e patate. Il 20% deve essere rappresentato da carboidrati semplici e, fra questi, sono da preferire frutta e latte scremato rispetto a dolci e gelati.

Tra le bevande sono da sconsigliare le bibite e succhi di frutta, gli alcolici, mentre un bicchiere di vino secco ai pasti è ben tollerato (Tab. 4.15)

La quantità di proteine nella dieta non deve essere superiore al 10-20% delle calorie totali giornaliere.

Oltre ad un aumento dell'apporto di fibre, è importante consumare una maggiore quantità di proteine vegetali rispetto a quelle animali, non solo perché le proteine animali (salvo quelle dei pesci) sono ad alto contenuto di grassi saturi ma per il significato aterogeno riconosciuto alla caseina.

	Alcool (%)	Zucchero (%)	Calorie per 100 cc
Birra chiara	2.7	3.2	32
Vino secco a media gradaz.	10	tracce	70
Acquavite di vino	44	-	308
Brandy, Cognac, Whisky, Gin, Vodka	40-55	-	280-405
Grappa	48-65	-	336-455
Fanta	-	12	48
Coca Cola, Sprite	-	10	40
Succo di arancia, pompelmo	-	6	24

Tabella 4.15. Contenuto alcolico, glicidico e calorico di alcune bevande.

Anche l'esercizio fisico ha un effetto favorevole sull'assetto lipidico e sulla glicemia: riduce i trigliceridi, riduce lievemente il colesterolo totale ed LDL ed aumenta quello HDL, sembra in grado di determinare una significativa riduzione della lipoproteina a, riduce i livelli plasmatici di insulina, aumenta la sensibilità all'insulina ed aumenta la tolleranza al glucosio.

3) Controllo della pressione arteriosa

Tra i fattori capaci di influenzare l'incremento della pressione arteriosa nelle donne dopo la menopausa possiamo individuare, oltre alla carenza estrogenica, tutta una serie di fattori correlati all'alimentazione ed allo stile di vita: obesità, assunzione di alcool, incremento dell'apporto dietetico di grassi e di alcuni minerali.

Alle pazienti postmenopausali con elevati valori pressori deve essere consigliato un controllo del peso corporeo, un ridotto apporto dietetico di Sodio (70 mEq / die) e di grassi saturi (<10%), un aumentato consumo di frutta, verdura, legumi e di cibi a basso contenuto di grassi. E' necessario, di contro, ridurre l'apporto di grassi saturi ed abolire del tutto il consumo di alcool.

E' stato valutato che, nei soggetti di sesso femminile, a una perdita del 10% del peso corporeo corrisponde una diminuzione della pressione sistolica pari a 4.5 mmHg indipendentemente da una eventuale contemporanea restrizione di Sodio. L'effetto ipotensivante del dimagrimento è legato alla riduzione del volume ematico circolante, dell'acqua intracellulare, dell'attività reninica plasmatica e delle concentrazioni di aldosterone e noradrenalina. Inoltre l'obesità (particolarmente quella di tipo centrale), è spesso associata a ridotta tolleranza glicidica e ad iperinsulinemia, con aumento del tono simpatico e del riassorbimento renale di Sodio.

Esiste anche una correlazione positiva fra assunzione di alcool ed aumento della pressione arteriosa, in particolare sistolica. Pertanto è indispensabile consigliare alle donne ipertese una drastica riduzione o la totale abolizione del consumo di alcool.

Uno dei fattori principali che condizionano l'aumento della pressione arteriosa è il Sodio. E' stato evidenziato che ad una riduzione dell'introito giornaliero di Sodio pari a 100mmol corrisponde una riduzione media della pressione sistolica di 3.5 mmHg e di 1.5 mmHg di quella diastolica. Va comunque sottolineato che drastiche restrizioni sodiche, peraltro inattuabili dal punto di vista pratico, possono esercitare uno stimolo sul sistema renina-angiotensina.

La quantità media di Cloruro di Sodio (NaCl) introdotta quotidianamente con una dieta di tipo mediterraneo, è di circa 10-14 gr. Una dieta che riduca tale quantitativo di circa un terzo, si realizza eliminando l'uso del sale da tavola, riducendo al minimo il sale da cottura ed abolendo cibi ad alto contenuto di sale (dadi da brodo, carni, tonno ed altri prodotti in scatola, formaggi stagionati, etc.. Un contenuto di Sodio inferiore può essere realizzato solo in condizioni di ricovero. L'aggiunta di Potassio ad alte dosi sembra in grado di abbassare la pressione soprattutto negli ipertesi Sodio-dipendenti. Questo aumento del Potassio può essere realizzato con una precisa scelta degli alimenti, mentre un supplemento di Calcio non sembra essere di grande utilità (Tab. 4. 16).

Infine una riduzione dei grassi saturi ed in particolare l'aumento del rapporto polinsaturi/saturi, insieme ad un aumento del consumo di frutta e verdura è in grado di ridurre la pressione sistolica di 5.0 mmHg e di oltre 3 mmHg la diastolica, a parità di peso corporeo e di introduzione di Sodio (Tab. 4.17).

Aringa salata	2800 mg	Emmenthal	620
Olive verdi in salamoia	2400	Tonno in scatola	420
Prosciutto crudo	2733	Pane	390-670
Salame	1850	Patate fritte	550
Senape nera	1310	Stoccafisso secco	500
Gorgonzola	1220	Fontina	451
Cornflakes	1160	Calamari	425
Pecorino	1084	Biscotti	250-390
Ketchup	1042	Burro	210
Burro salato	990		
Carni in scatola sotto sale	900		
Pancetta di maiale	830		
Parmigiano Reggiano	775		
Maionese	702		

Tabella 4.16. Alimenti ad elevato tenore in Sodio.

1. Carboidrati 55-60%		
	Complessi	80%
	Semplici	20%
2. Proteine 10-20%		
	Animali	1/3
	Vegetali	2/3
3. Grassi 20-30%		
	Saturi	<10%
	Monoinsaturi	14-16%
	Polinsaturi	6-7%
	Colesterolo	200-300 mg
4. NaCI:		6 mg
5. Fibre:		25 g

Tabella 4.17. Prevenzione cardiovascolare: ripartizione degli alimenti in una dieta ottimale.

Prevenzione alimentare dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale da un punto di vista nutrizionale si basa in primo luogo sulle conoscenze riguardo le variazioni fisiologiche del fabbisogno giornaliero di Calcio nelle varie fasi della vita della donna. Durante l'infanzia e l'adolescenza, in gravidanza e durante l'allattamento, nel climaterio e nella senescenza è necessario un apporto di Calcio pari a 1200-1500 mg al dì, rispetto agli 800 mg normalmente richiesti nelle altre fasi della vita.

Gli alimenti a più alto contenuto di Calcio (Tab. 4.18) sono il latte ed i suoi derivati, anche quando sono scremati e resi poveri di grassi. Un litro di latte contiene 1200 mg di Calcio, un etto di formaggio stagionato ne contiene da 400 a 900 mg. Inoltre, alcuni cibi di origine vegetale come broccoli, spinaci e legumi possono contenerne più di 100 mg per etto, così come non va trascurata la quantità di Calcio presente in alcune acque minerali (Tab. 4.19).

Per un buon bilancio del Calcio è importante che la dieta abbia un basso contenuto di Sodio, di proteine, di fibre e di fosfati. Infatti, un aumento del Sodio determina aumento della sodiuria, della calciuria e della idrossiprolinuria. Anche una dieta iperproteica aumenta l'escrezione urinaria di Calcio,

Latte intero	120	Spinaci	99
Latte scremato	120	Noci fresche	100
Latte magro	120	Cacao	100
Latte condensato	300	Cioccolato	100
Latte in polvere	1200	Vongole	104
Yogurt	120	Ceci	142
Fior di latte	162	Fagioli secchi	157
Mozzarella	280	Gelati al latte	160
Pecorino fresco	360	Broccoletti	179
Ricotta di vacca	394	Nocciole secche	183
Stracchino	567	Fichi secchi	186
Gorgonzola	504	Lievito di birra	240
Emmenthal	700	Mandorle	258
Provolone	798	Sardine sott'olio	272
Fontina	870	Tuorlo d'uovo	835
Pecorino stag.	923		
Caciocavallo	924		
Parmigiano	1277		

Tabella 4.18. Contenuto in Calcio di alcuni alimenti (mg di Calcio per 100g di prodotto).

Ferrarelle	483
Sangemini	343
Sampellegrino	206
Boario	111
Evian	78
Vera	34
Levissima	19
Pejo	17
Fiuggi	16
Panna	15

Tabella 4.19. Contenuto in Calcio di alcune acque minerali (mg/L).

mentre un eccessivo apporto di fibre riduce l'assorbimento di Calcio ed un eccesso di fosfati aumenta la secrezione di paratormone e, quindi, la rimozione di Calcio dalle ossa. Infine, l'eccesso di alcolici ed il fumo riducono la formazione della massa ossea e successivamente ne favoriscono la decalcificazione.

Alimentazione e rischio oncologico

I tumori rappresentano, con le malattie cardiovascolari, la causa maggiore di morbilità e mortalità per la donna in età postmenopausale. Oltre al tumore della mammella ed ai tumori dell'utero e dell'ovaio sono anche in aumento nel sesso femminile i tumori del grosso intestino e quelli polmonari.

Lo sviluppo di un tumore può essere influenzato da diversi costituenti della dieta: macro e micronutrienti, non nutrienti (fibre vegetali indigeribili) e additivi (coloranti e preservanti). Dobbiamo ricordare, ad esempio, che i residui di pesticidi, erbicidi e fungicidi usati in agricoltura, il *fall-out* radioattivo, il benzopirene che emana dalle città inquinate sono facilmente veicolati dal grasso animale e possono essere implicati nello sviluppo di alcuni tumori come il carcinoma della mammella. Ma per quanto possa sembrare più immediato ed intuitivo il rapporto tra additivi e rischio di tumore, in realtà è proprio la composizione della dieta giornaliera che merita particolare attenzione in quanto può concorrere in maniera determinante nel causare una patologia.

Il rapporto tra modo di alimentarsi e tumore è complesso, prima di tutto perché le possibili cause di neoplasia sono molteplici e difficili da individuare; in molti casi può creare problemi l'individuazione di un intermediario metabolico ben riconoscibile (come la colesterolemia nel rapporto tra grassi della dieta e rischio coronarico). Le sostanze assunte con gli alimenti ed in relazione con la cancerogenesi, inoltre, possono agire sia nella fase d'induzione (mutazione genetica) che nella fase di promozione (proliferazione delle cellule trasformate) della malattia. La fase di cancerogenesi, infine, ha una durata differente a seconda del tipo di tumore: per quelli a possibile causa alimentare è verosimile un lungo periodo di "incubazione". Questo fatto può creare problemi nell'interpretazione dei dati sperimentali.

In quest'ultimo decennio numerosi Studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato comunque un rapporto fra alcuni costituenti della dieta e lo sviluppo di tumori. L'alimentazione povera di grassi saturi e relativamente ricca di carboidrati complessi, fibre e vitamine, tipica delle popolazioni mediterranee, è sempre più frequentemente indicata come protettiva nei confronti dei tumori della mammella, del grosso intestino e, in generale, dei tumori ormono-dipendenti. Partendo dall'osservazione che una gran fetta della patologia neoplastica dei Paesi occidentali è rappresentata da tumori ormono-dipendenti, è stato ipotizzato che la dieta occidentale possa alterare la produzione ormonale, il metabolismo o l'azione a livello delle cellule bersaglio, rispetto alle diete vegetariane o semi-vegetariane. Recenti Studi hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo protettivo di alcuni fitoestrogeni difenolici presenti nella dieta, lignani ed isoflavonoidi. I precursori di questi composti biologicamente attivi derivano da prodotti della soia (princi-

palmente gli isoflavonoidi, ma anche i lignani), da cereali integrali, semi, bacche e noci. I lignani e gli isoflavonoidi sono trasformati dalla flora batterica in sostanze con debole azione estrogenica ed attività antiossidante. Attualmente è stato dimostrato che queste sostanze, non solo sono capaci di influenzare il metabolismo degli ormoni sessuali e la loro attività biologica, ma anche l'attività di enzimi intracellulari, le sintesi proteiche, i fattori di crescita, la proliferazione di cellule maligne, la differenziazione e l'angiogenesi. Queste sostanze, pertanto, possono avere potenziali effetti protettivi sui tumori. I dati epidemiologici rafforzano questa ipotesi visto che popolazioni con un'alimentazione ricca di queste sostanze hanno una minor incidenza di tumori.

Per quanto riguarda il cancro della mammella sappiamo come l'alimentazione e la distribuzione del grasso corporeo siano stati indicati come una possibile causa, probabilmente mediata da un meccanismo ormono-dipendente. I fitoestrogeni, come è stato detto, esercitano un'azione di protezione nei confronti del cancro mammario, probabilmente perché possono avere azione antiestrogenica attraverso una competizione di legame con gli estrogeni. I fitoestrogeni assunti con la dieta, pertanto, potrebbero attenuare le conseguenze negative dell'obesità.

Cibi contenenti fitoestrogeni non solo riducono i livelli di colesterolo nell'uomo e nell'animale, ma è stata dimostrata la loro efficacia farmacologica anche nella riduzione dell'incidenza di osteoporosi.

Infine un supplemento di farina di soia, contenente daidzin, un potente fitoestrogeno, e di farina di grano, contenente il meno potente enterolactone, sono state dimostrate efficace nel ridurre le "caldane".

Le vitamine antiossidanti, presenti in abbondanza in frutta e verdura, che proteggono dalla degenerazione tipica dell'invecchiamento" cellulare, sono ritenute protettive per i tumori del grosso intestino. I carotenoidi proteggono anche in parte dall'effetto cancerogeno del fumo, che oltre al tumore del polmone, sembra facilitare anche il cancro mammario.

Un aumento delle fibre con la dieta è stato dimostrato esercitare un effetto protettivo sui tumori del grosso intestino, e di recente, anche sul cancro della mammella.

Il ruolo dell'alcool è accertato nella genesi dei tumori delle vie gastroenteriche superiori (faringe, esofago e stomaco), forse anche del colon-retto e, probabilmente, del cancro mammario, mentre almeno due sostanze (isotiocianato e indoli) presenti nelle verdure crocifere (broccoli e cavoli) impediscono alle cellule di inglobare le sostanze cancerogene, svolgendo pertanto un ruolo protettivo.

Un bilancio energetico positivo da eccessivo introito calorico alimentare, con conseguente accumulo di tessuto adiposo, soprattutto a livello centrale, è stato messo in relazione con lo sviluppo di molte neoplasie, ed in particolare di quelle ormono-dipendenti.

Conclusioni

Per trarre le conclusioni di quanto è stato detto, alla luce delle patologie più frequenti dopo la menopausa, cerchiamo di sintetizzare i principi basilari di una corretta alimentazione in età climaterica.

A) Apporto calorico

• A tutte le pazienti deve essere consigliato un maggior controllo del peso corporeo attraverso una dieta normocalorica

• Alle pazienti con eccesso ponderale (IMC > 24 e < 30) deve essere consigliata una dieta ipocalorica

• Alle pazienti obese (IMC >30) od obese gravi (IMC >40), per il maggior rischio di morbilità e mortalità, deve essere imposta una dieta ipocalorica

• Le pazienti che presentano un sovrappeso di tipo addominale, con WHR > 0.85, devono essere tenute maggiormente sotto controllo, per le più gravi conseguenze, sul piano metabolico ed ormonale, che questo tipo di sovrappeso comporta

• A tutte le pazienti deve comunque essere consigliato, in associazione al controllo dell'assunzione calorica, una attività fisica costante ed adeguata al tipo ed all'entità del sovrappeso.

B) Carboidrati

I carboidrati devono rappresentare non più del 60% delle calorie totali.

• Almeno l'80% dei carboidrati ingeriti deve essere costituito da carboidrati complessi, ricchi da un punto di vista nutrizionale.

Cereali: frumento, riso, grano, farro, avena, orzo, miglio, mais, quinoa. Meglio se assunti come cereali interi.

Legumi: fagioli, ceci, lenticchie, fave, soia, piselli.

• Non più del 20% deve essere costituito da carboidrati semplici o raffinati.

Bevande gassate, succhi di frutta, bibite a base di frutta, sciroppi, alcolici

Marmellate, gelatine, zucchero, dolci e gelati

Frutta e latte scremato

• Nelle donne diabetiche, o in presenza di ridotta tolleranza glicidica, la quota di carboidrati deve essere compresa fra il 55-60%, tenendo d'occhio l'indice glicemico degli alimenti. Per questo motivo sono da preferire i legumi, la pasta e il riso rispetto al pane e alle patate tra i carboidrati complessi, la frutta ed il latte scremato rispetto ai dolci e gelati tra i carboidrati semplici.

C) Proteine

Le proteine non devono rappresentare più del 10-15% delle calorie totali.

Le proteine contenute negli alimenti possono essere suddivise in proteine complete e proteine incomplete, a seconda della qualità degli aminoacidi presenti. Una dieta bilanciata si ottiene associando, in misura più o meno uguale, proteine complete ed incomplete.

Le proteine complete sono contenute nel latte, nei formaggi, nelle uova, nella carne e nel pesce. Quelle incomplete sono per lo più di origine vegetale. La soia e le noci contengono proteine " blandamente complete ".

Le carni rosse hanno un alto contenuto di Ferro e Zinco, mentre i prodotti caseari contengono più Calcio. Carni rosse, latte e derivati hanno un elevato contenuto di colesterolo e di grassi saturi mentre i pesci contengono un maggiore quantitativo di grassi polinsaturi. I legumi sono ricchi di fibre e fitoestrogeni.

D) Lipidi

Il contenuto di lipidi non deve essere superiore al 30% delle calorie totali. Gli acidi grassi dovrebbero essere così ripartiti:

acidi grassi saturi < 10%
acidi grassi monoinsaturi 14-16%
acidi grassi polinsaturi 6-7 % (1% di acido linoleico e 01-0.3% di EPA-DHA)
colesterolo alimentare < 200-300 mg

I grassi saturi provengono prevalentemente da bovini e caprini. Suini e pollame contengono apprezzabili quantità di grassi insaturi. Animali, alghe ed animali che si nutrono di questi contengono acidi grassi altamente polinsaturi (EPA-DHA).

Nell'olio d'oliva l'acido grasso predominante è monoinsaturo, mentre in molti oli di semi (mais,girasole, soia) sono contenuti grassi polinsaturi.

Nelle pazienti dislipidemiche in postmenopausa (con elevati livelli di LDL e bassi livelli di HDL) la quota lipidica dovrebbe essere compresa fra il 25% e 30% delle calorie totali, l'apporto di colesterolo dovrebbe essere limitato a 200mg al giorno e gli acidi grassi saturi al 7% delle calorie totali. Del 10% dei grassi polinsaturi una piccola aliquota dovrebbe provenire da pesci dei mari freddi che contengono elevate quantità di EPA-DHA.

E' pertanto necessaria una più rigorosa suddivisione dei lipidi che possiamo sintetizzare nei seguenti consigli alimentari:

a) Consumare prevalentemente carne bianca; carne rossa non più di una volta a settimana.
b) Pesce almeno tre volte a settimana
c) Formaggi magri e uova non più di due volte a settimana
d) Latte e yogurt vanno assunti parzialmente scremati
e) Sostituire almeno una volta a settimana sostituire la carne con i legumi
f) Sono da evitare i condimenti a base di grassi animali
g) Preferire l'olio extravergine di oliva e gli oli di semi di mais e girasole

E) Calcio

In menopausa la quantità giornaliera di Calcio introdotto con la dieta deve essere aumentata a 1500mg al dì. La principale fonte di Calcio per l'organismo è infatti il cibo, in particolare il latte e latticini:

- 1/2 l di latte, pari circa a 2 tazze di latte scremato, contiene 600 mg di Calcio
- 50 g di parmigiano o grana contengono circa 650 mg di Calcio
- 100 g di mozzarella contengono 400 mg di Calcio

I broccoli di cavolo (100 g contengono 97 mg di Calcio), le ravizzole, le crescione e i ravanelli contengono elevate quantità di Calcio. Verdure come cardo, rabarbaro, bietola contengono modeste quantità di Calcio, ma anche acido ossalico che lega il Calcio rendendolo inassorbibile.

Oltre ad assumere una adeguata quantità di Calcio è necessario che la paziente in postmenopausa aumenti anche l'apporto di vitamina D. Il fabbisogno giornaliero è di circa 2.5 mcg al dì, ma per chi si espone al sole sono sufficienti quantità minori.

Le principali fonti alimentari di vitamina D sono il tuorlo d'uovo, il latte e i suoi derivati, il fegato ed i salmonidi (Tab. 4.20).

Deve invece essere sconsigliato un eccessivo consumo di caffè' (non più di 2-3 tazzine al dì), di alcolici e di tabacco che favoriscono la perdita di Calcio.

Devono infine essere evitate diete rigidamente ipocaloriche, iperproteiche, ipersodiche e troppo ricche di fibre che favoriscono la perdita di Calcio.

Olio di fegato di merluzzo	8500
Anguilla affumicata	6400
Anguilla fresca	5000
Salmone fresco	650
Salmone in scatola	500
Tuorlo d'uovo	350
Sardine fresche	300
Sardine in scatola	250
Uova	200
Funghi	150-350
Emmenthal	100

Tabella 4.20. Contenuto in Vitamina D di alcuni alimenti (UI Vit. D/100g).

F) Sodio

In menopausa è consigliabile un apporto alimentare giornaliero di Sodio inferiore a 2.4 gr (pari a 6 gr di Cloruro di Sodio). Tale obiettivo può essere raggiunto:

- eliminando l'uso del sale da tavola
- riducendo al minimo il sale da cottura
- abolendo cibi ad alto contenuto di Sodio come dadi da brodo, estratti di carni, tonno ed altri prodotti in scatola, formaggi stagionati, etc

Nelle pazienti ipertese sarebbe necessario una ulteriore riduzione di

Sodio pari a 3mg di NaCl al giorno, cosa che è realizzabile purtroppo unicamente in ambiente ospedaliero.

Arricchire la dieta di altri minerali, come in particolare il Potassio (3.5gr / die), presente in frutta e verdura, può contribuire alla regolazione della pressione arteriosa.

G) Antiossidanti

A tre sostanze alimentari sono state recentemente riconosciute proprietà nella prevenzione nei confronti delle malattie cardiovascolari e dei tumori: la vitamina C, la vitamina E ed il beta-carotene.

Ogni cellula del nostro corpo ha bisogno di ossigeno per produrre energia. Nel processo di utilizzazione di tale energia si formano dei sottoprodotti tra cui i radicali liberi (atomo a cui manca un elettrone, il che lo rende instabile). All'interno dell'organismo i radicali liberi rubano, nella ricerca di stabilità, gli elettroni alle cellule vicine, dando origine ad una catena di danneggiamento cellulare: l'ossidazione. Nel corpo umano questo processo contribuisce all'invecchiamento, alle malattie cardiache, ai tumori, alle cataratte ed alle infezioni:

1) Il fabbisogno di vitamina E è stato calcolato alla RDA di 8 U.I. al dì, ma per un'azione antiossidante sono necessarie 100-400 U.I. al giorno. Questa vitamina non dà tossicità. Fonti alimentari sono: olio di oliva extravergine, burro, lardo, uova, latte, carne, ortaggi verdi, noci e semi

2) Il fabbisogno di vitamina C è stato stabilito alla RDA di 60 mg al dì, per un'azione antiossidante sembra necessaria una dose di 250-1000 mg al dì. Se assunta in quantità di 1 g al giorno la vitamina C può però aumentare l'escrezione di acido urico ed ossalico.

Fonti alimentari sono: broccoletti, cavoli, peperoni, agrumi, fragole, pomodori, patate novelle, kiwi

3) LARN indica il fabbisogno di beta-carotene in 6 microgrammi al giorno, per una azione antiossidante sono consigliati 30-35 mg giornalieri. Il beta-carotene,a differenza della vitamina A, non è mai tossico.

Fonti alimentari sono: carote, spinaci e vegetali a foglia verde, frutta e verdura colorati in giallo e rosso.

Per una prevenzione oncologica e cardiovascolare dovrebbero essere necessarie dalle 5 alle 9 razioni di verdura e frutta al giorno, realizzabili aggiungendo 1 razione di frutta e 1-2 razioni di verdura ad ogni pasto (Tab. 4.21).

H) Minerali

Alcuni minerali sono importanti non solo nella regolazione della pressione arteriosa e della contrazione del muscolo cardiaco, ma anche nella prevenzione dei processi d'invecchiamento.

1) Il selenio, presente nel pesce, nella carne, nel pane e nei cereali, sembra avere una azione antiossidante

1) Vitamina E
Fabbisogno giornaliero consigliato: 8 UI / die
Azione antiossidante: 100-400 UI / die
Fonti alimentari: olio extravergine di oliva, burro, lardo, uova, latte, carne, ortaggi verdi, noci, semi
Tossicità: Nessuna

2) Vitamina C
Fabbisogno giornaliero consigliato: 60 mg / die
Azione antiossidante: 250-1000 mg / die
Fonti alimentari: broccoletti, cavoli, peperoni, agrumi, kiwi, fragole, pomodori, patate novelle
Tossicità: 1 g al giorno può aumentare l'escrezione di acido urico ed ossalico

3) Beta carotene
Fabbisogno giornaliero consigliato: 8 mcg / die
Azione antiossidante: 30-35 mg / die
Fonti alimentari: carote, spinaci, vegetali a foglia verde, frutta e verdura colorate in giallo e rosso
Tossicità: Nessuna

Tabella 4.21. Sostanze ad azione antiossidante.

2) Il rame esercita un ruolo importante nella sintesi dell'emoglobina e del collagene e sembra influenzare l'attività cardiaca e la trasmissione nervosa. Dosi eccessive possono incrementare eccessivamente la colesterolemia ed aumentare i radicali liberi.

Fonti alimentari sono: cereali integrali, fegato, ostriche e noci

3) Il cromo è strettamente connesso con il metabolismo energetico, ed esercita un ruolo nel controllo dei livelli glicemici.

Fonti alimentari sono: carne, formaggio, lievito di birra, fagioli secchi e cereali interi.

I) Fibre

La trasformazione industriale degli alimenti e le mutate abitudini dietetiche hanno determinato una riduzione dell'introito giornaliero di fibre con la dieta. Le fibre alimentari sono indispensabili nel diabete, nelle dislipidemie, nell'obesità, nella prevenzione della diverticolosi e di alcuni tumori come quelli del colon-retto.

La dose giornaliera consigliata è di 20-35gr. Per accrescere l'apporto di fibre con l'alimentazione si consiglia:

1) preferire pane e pasta integrali
2) mangiare più spesso legumi e minestroni

3) consumare cereali a colazione
4) mangiare la frutta possibilmente con la buccia
5) consumare tutti i giorni verdure ed in particolare
   a) fibre solubili: carciofi, broccoli, cavoli, verza
   b) fibre insolubili: funghi, fave e piselli, insalate crude (Tab. 4. 22).

1) Calorie
pazienti normopeso: normocalorica
pazienti sovrappeso: ipocalorica

2) Carboidrati: <60%
Complessi 80%
Semplici 20%

3) Proteine: 10-15%
Animali 1/3
Vegetali 2/3

4) Lipidi: <30%
acidi grassi saturi <10%
acidi grassi monoinsaturi 14-16%
acidi grassi poliinsaturi 6-7% (rapporto n6/3= 7/1)
colesterolo alimentare 200-300 mg

5) Calcio: 1500 mg/dei

6) Sodio: 2.5-3 mg/die

7) Vitamina D: 2.5 mcg/die

8) Antiossidanti
Vitamina E: 100-400 UI/die
Vitamina C: 250-1000 mg/die
Beta Carotene: 30-35 mg/die

9) Fibre: 25 mg/die

10) Altri componenti: Minerali (Selenio, Rame, Cromo), Fitoestrogeni (Soia).

Tabella 4.22. Composizione della dieta ideale in climaterio.

Capitolo 5: l'esercizio fisico e la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale

La convinzione che un esercizio fisico regolare sia un'efficace misura preventiva nei confronti dell'osteoporosi postmenopausale nasce dalle numerose osservazioni che considerano lo stress meccanico ed il carico quali fattori esogeni capaci di determinare il rimodellamento osseo.

Il tessuto osseo, infatti, regola la sua struttura in conseguenza degli stimoli meccanici che su di esso si esercitano, adattandola alle richieste funzionali ("la forma segue la funzione"). Un particolare ruolo è stato attribuito alle forze tensive cui l'osso viene sottoposto dall'attività muscolare.

Mentre il tessuto osseo formato da fibre perpendicolari, ripide, è dotato di una resistenza specifica alle forze di trazione, quello a fibre piane, parallele, ha una resistenza maggiore nei confronti delle forze di compressione. Il tessuto osseo a fibre alterne, che è il più diffuso nello scheletro umano, è dotato di una notevole resistenza nei confronti dei due tipi di forza applicati insieme, ma è meno resistente nei confronti del singolo tipo di forza applicato da solo. Osservando la disposizione delle fibre nello stesso segmento scheletrico, è stato evidenziato che gli osteoni sono a fibre ripide dove prevalgono le forze di trazione, mentre sono a fibre piane dove prevalgono le forze di compressione. Questo fenomeno conferma che l'osso si modella sulle forze che su di esso si esercitano, creando la struttura più idonea a tollerare quel tipo di sollecitazione meccanica. Esiste, inoltre, una stretta relazione tra struttura dell'osso, tipo di forze e vivacità del rimaneggiamento.

Le forze compressive (quali il carico corporeo) sono capaci di determinare un effetto piezoelettrico sull'osso, consistente nella capacità di caricarsi elettricamente. Si verifica neoapposizione ossea in corrispondenza delle cariche negative e riassorbimento osseo in corrispondenza delle cariche positive.

In corrispondenza dell'area carica negativamente, l'effetto piezoelettrico provoca un accumulo di Calcio e Fosforo. Sulla superficie carica positivamente si verifica, invece, una mobilizzazione ionica che si traduce in ultima istanza in un riassorbimento osseo.

Immobilizzazione e perdita ossea

Lo scheletro, attraverso modificazioni della quantità e della distribuzione del tessuto osseo, è capace di opporsi alle deformazioni meccaniche che possono risultare dall'applicazione su di esso di forze di tipo di tipo tensivo e compressivo. E' chiaro, così, come l'immobilizzazione, consistente in ultima analisi in una forte riduzione dello stimolo meccanico, sia capace di determinare una perdita del volume strutturale osseo pari a circa un terzo in sei mesi.

I meccanismi responsabili della perdita di massa ossea nei soggetti costretti ad una immobilizzazione prolungata sono molteplici. Indubbiamente l'immobilizzazione si associa ad una minore sollecitazione meccanica dell'osso, con una riduzione tanto delle forze di tipo gravitazionale – correlate al peso del paziente – quanto di quelle legate alla contrazione muscolare. Questo tipo di perdita ossea è maggiore a livello della metà inferiore del corpo (in special modo agli arti inferiori) che maggiormente, durante la stazione eretta, è sollecitata dal carico corporeo.

Un interessante modello sperimentale delle risposte del tessuto osseo al carico scaturisce dalle esperienze di volo orbitale nello spazio. Gli Studi condotti durante i programmi Apollo e Skyleb hanno concluso che la demineralizzazione scheletrica determinata dall'assenza di gravità è un importante problema potenziale nei voli di lunga durata. Vi sono prove che la massa ossea perduta nello spazio non venga del tutto recuperata al ritorno sulla Terra. L'esercizio fisico e la resistenza al carico durante i voli sono in grado, comunque, di ridurre questa perdita.

L'assenza di contrazione muscolare determina, inoltre, una riduzione delle forze idrostatiche intravascolari con conseguente stasi ed alterazioni neurotrofiche. Ad aggravare ulteriormente la perdita ossea contribuirebbe una sensibilizzazione locale all'ormone tiroideo ed a quello paratiroideo che, contemporaneamente presenti, indurrebbero le condizioni biochimiche facilitanti il riassorbimento osseo.

Nei soggetti sani costretti ad immobilizzazione prolungata si verifica, inoltre, un aumento della escrezione urinaria di Calcio già dopo 4 settimane. La calciuria si mantiene piuttosto elevata fino a quando non si riprende una attività fisica regolare.

Nonostante gli effetti causati dalla inattività sulle ossa siano noti da anni, solo recentemente la sedentarietà è stata identificata come ulteriore fattore di rischio per l'osteoporosi postmenopausale. La sedentarietà causa, inoltre, una riduzione della massa muscolare direttamente collegata con la massa ossea.

Attività fisica e aumento della massa ossea

Gli effetti dell'esercizio fisico sulla massa ossea sono stati evidenziati soprattutto nei soggetti che praticano attività sportiva abituale, la cui massa ossea è risultata significativamente più elevata rispetto alla media per età. E' stato possibile mettere in evidenza l'effetto distrettuale dell'attività fisica: l'avambraccio destro (il sinistro nei mancini) è risultato di densità minerale superiore rispetto al controlaterale. Studi recenti dimostrano come l'esercizio fisico in età postmenopausale si associ ad un incremento della massa ossea pari al 3.5% dopo otto mesi. Il gruppo di controllo, con vita di tipo sedentario, presenta una perdita ossea del 2.7% (simile a quella di donne sane di pari età). In un altro recente Studio condotto su più di 12.000 donne in postmenopausa, Talmage e coll. hanno evidenziato un annullamento completo della perdita di massa ossea precoce postmenopausale (misurata a livello dell'avambraccio) in pazienti che praticavano una regolare attività fisica.

E' interessante osservare che un effetto positivo dell'esercizio fisico nel limitare la perdita ossea può essere dimostrato anche per attività abbastanza leggere eseguite per 3-4 ore a settimana, praticabili, quindi, anche da soggetti senza particolare inclinazioni sportive.

Visto che l'esercizio fisico rappresenta una importante ed irrinunciabile forma di prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale, è auspicabile che in tempi brevi vengano messi a punto protocolli specifici ed individualizzati di attività fisica. Emerge, infatti, la necessità di sviluppare programmi mirati tanto per le pazienti postmenopausali in ottime condizioni fisiche generali, quanto per le pazienti più anziane con una osteoporosi incipiente ed in peggiori condizioni generali.

Prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi

La prevenzione primaria dell'osteoporosi postmenopausale è sostanzialmente rappresentata dal raggiungimento di un buon picco di massa ossea in età giovanile. Possiamo ben poco influire sulla componente ereditaria e i nostri sforzi, quindi, dovranno essere rivolti al controllo:

- di un buon equilibrio ormonale (correzione di ipogonadismi; limitazione dell'assunzione di farmaci ad azione osteopenizzante-corticosteroidi, eparina)
- di un sufficiente apporto dietetico di Calcio
- di una buona esposizione ai raggi solari (necessaria per l'attivazione della vitamina D)

- di una attività fisica adeguata, fattore essenziale per il raggiungimento di un buon capitale osseo. Mentre durante l'infanzia non vi sono solitamente problemi in merito alla pratica dell'attività fisica, da combattere è il sedentarismo dell'età adulta, divenuto sempre più comune nel moderno stile di vita.

L'esercizio fisico nel soggetto a rischio per osteoporosi si inserisce nell'ambito della prevenzione secondaria della malattia ed è essenzialmente rivolto a limitare la perdita di massa ossea che si verifica nelle donne più anziane ed in periodo postmenopausale.

L'individuazione dei soggetti a rischio è determinante al fine di affrontare il problema in termini pratici. Ciò infatti consente una sensibilizzazione del soggetto stimolando una partecipazione attiva a programmi studiati ed adattati ad ogni tipo di necessità.

Tutti i possibili fattori di rischio devono essere presi in considerazione: il programma preventivo sarà quindi più completo con la correzione del maggior numero di essi. Oltre al nostro progetto di migliorare l'integrità ossea con l'esercizio fisico, possiamo agire efficacemente anche in altre direzioni: correggeremo eventuali condizioni patologiche di base, instaureremo una terapia estro-progestinica (ove non sussistano controindicazioni), una terapia farmacologica qualora ne sussistano le indicazioni precipue ed agiremo sul corretto apporto dietetico di Calcio e Vitamina D (incoraggiando l'esposizione al sole per facilitarne il metabolismo).

In linea generale possiamo dire che l'attività fisica proposta nel soggetto a rischio, in buone condizioni generali, si basa sul mantenimento di una attività motoria moderata ma protratta nel tempo. Sono particolarmente consigliate le passeggiate, il nuoto, (pur non agendo in senso gravitazionale favorisce l'ampiezza del movimento) e la bicicletta. Se possibile l'esercizio deve essere praticato in gruppo, con soggetti che presentano caratteristiche simili.

Tutti gli esercizi devono essere eseguiti lentamente, ed accompagnati da atti respiratori profondi e ritmati. Verranno compiuti esercizi in estensione rachidea sia in posizione prona che seduta (esiste il rischio di peggiorare una tendenza alla cifosi con esercizi di iperflessione della colonna vertebrale). Durante l'esecuzione dei movimenti è importante mantenere sempre la colonna vertebrale diritta, in posizione ortostatica, seduta e supina. Oltre agli esercizi da carico e di rinforzo dei muscoli erettori del tronco, si possono tranquillamente prescrivere gli esercizi per fortificare gli arti superiori con sollevamento di pesi moderati in posizione supina.

Somma e coll. propongono un programma di attività fisica moderata eseguito da un gruppo omogeneo di donne in età postmenopausale in buone condizioni generali. Tale programma è articolato su due punti:

1) una attività fisica generale *weightbearing*: passeggiate, danza, salire le scale

2) esercizi specifici eseguiti per 40 minuti bisettimanalmente, con inten-

sità limitata e sicuramente sottomassimale, con invito al controllo del polso (le pulsazioni non devono superare il limite di 110-120 / min.). Nella figura 5 sono riportati gli esercizi più comuni.

L'esame densitometrico è stato eseguito dopo un anno dalla valutazione iniziale con significativo miglioramento rispetto al gruppo di controllo. Alcuni altri Autori hanno riportato risultati ancora più incoraggianti con carichi di lavoro più intensi e protratti (3-4 volte la settimana per almeno 1 ora).

Particolarmente interessante e di facile esecuzione è il programma personalizzato di attività fisica proposto da Santori in cui gli esercizi vanno eseguiti secondo il seguente schema:

1) Esercizi di deambulazione e corsa leggera (Fig. 5.1-5.3)
2) Esercizi in stazione eretta (Fig. 5.4 -5.17)
3) Esercizi in posizione seduta (Fig. 5.18 – 5.26)
4) Esercizi a terra (Fig. 5.27 – 5.36)

I controlli medici periodici potranno eventualmente stabilire il numero e la durata degli esercizi che potranno essere modificati nel tempo. Dai controlli mineralometriche dalle variabili programmazioni ne potranno scaturire correlazioni precise e significative; la standardizzazione del protocollo 'Kinesi' avverrà in una fase successiva in base ai risultati ottenuti.

Nella prevenzione secondaria della paziente osteoporotica, in cui sono già presenti i primi segni della malattia dovremo:

- potenziare l'ammortizzamento attivo rappresentato dai muscoli paravertebrali della colonna
- evitare le pressioni assiali eccessive:

1) evitando gli esercizi in flessione della colonna (sovraccarico meccanico eccessivo in una vertebra già demineralizzata)

2) non insistendo molto sulla mobilizzazione della colonna (solo una flessibilità limitata ed armonica potrà essere il nostro obiettivo)

3) potenziando la muscolatura addominale per ridurre la pressione assiale

E' necessario quindi l'apprendimento da parte della paziente di tutti i metodi per mantenere una postura corretta (Fig. 5.37 – 5.38) e prevenire le deformità del rachide con esercizi di normoallineamento della colonna e di irrobustimento specifico dei muscoli coinvolti nel mantenimento di una adeguata staticità del rachide prevenendo così le algie vertebrali (in gran parte dovute alla alterazione della meccanica del rachide)

Conclusioni

Abbiamo visto come l'osteoporosi rappresenti oggi una malattia di notevole interesse sociale per le proporzioni che essa ha assunto negli ultimi anni e che in previsione, con l'aumento della vita media, andrà inevitabilmente ad assumere in futuro come patologia invalidante dell'anziano. Appare logico, in questo contesto, promuovere efficaci mezzi di prevenzione, andando ad agire sui fattori influenzabili dal nostro intervento.

Diversi Studi hanno dimostrato come l'immobilità e l'assenza di carico e, per contro, l'esercizio fisico possano influenzare il rimodellamento osseo. L'attività fisica rappresenta un importante fattore di protezione dell'osteoporosi poiché è determinante per il raggiungimento ed il mantenimento di un buon livello di massa ossea: si inserisce, quindi, giustamente nell'ambito di una prevenzione primaria e secondaria della malattia.

E' necessario realizzare programmi di attività fisica efficaci a questo fine: corretta postura, deambulazione, corsa leggera, attività sportive, esercizi fisici di rinforzo muscolare, di estensione della colonna, ginnastica respiratoria, ginnastica correttiva, esercizi segmentari e generali. Sono tutte attività queste che, variamente rappresentate a seconda delle necessità e delle condizioni da affronta dobbiamo incoraggiare fino a che vengano acquisite come regole di vita.

L'attività fisica agisce, inoltre, non soltanto sul metabolismo osseo ma rinforzando l'intero apparato muscolo-legamentoso collegato col sistema scheletrico, migliorando la funzionalità globale dell'organismo ed il senso di benessere.

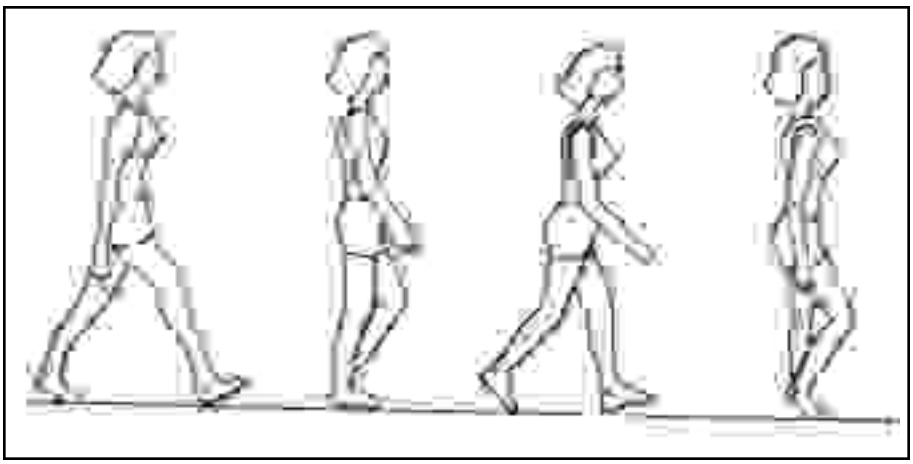


Figura 5.1. Modalità corretta di deambulazione.

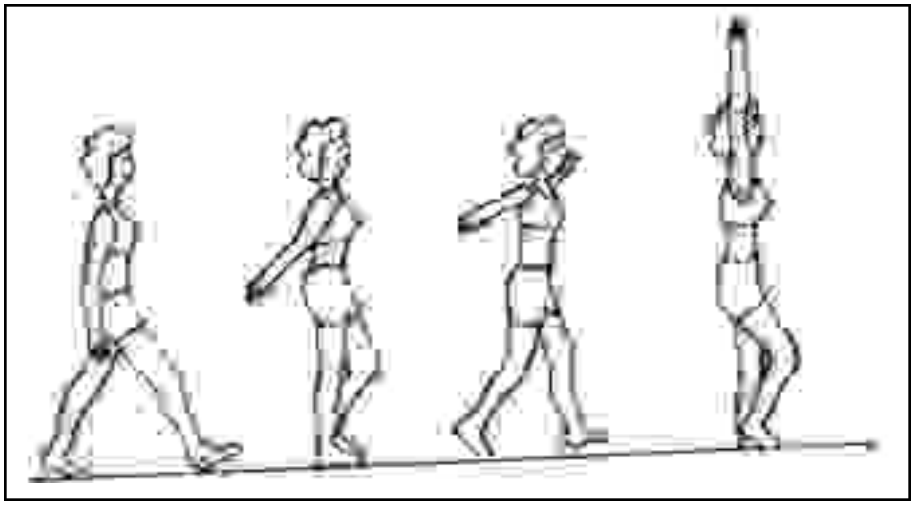


Figura 5.2. Deambulazione associato ad esercizi di respirazione. L'inspira - zione si associa all'abduzione delle braccia che vengono portate al di sopra delcapo. Durante l'inspirazione le braccia ritornano nella posizione di partenza.

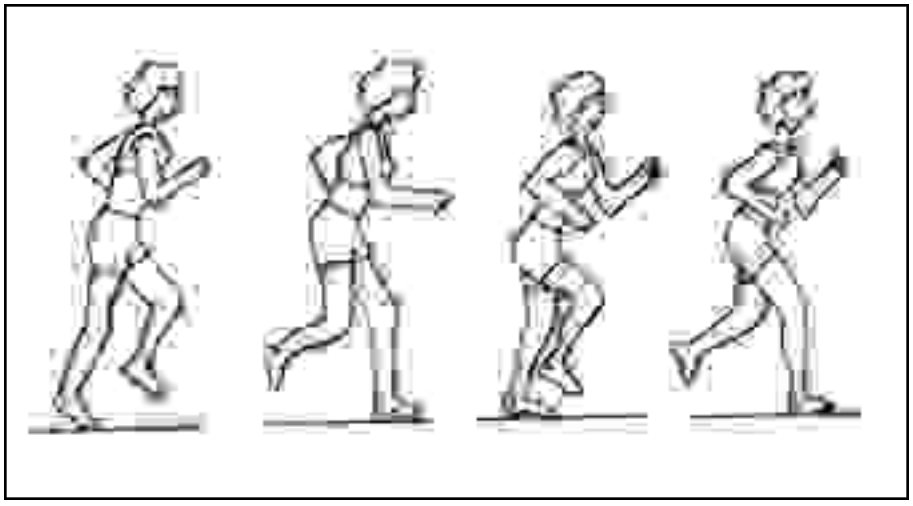


Figura 5.3. Esercizio di corsa.

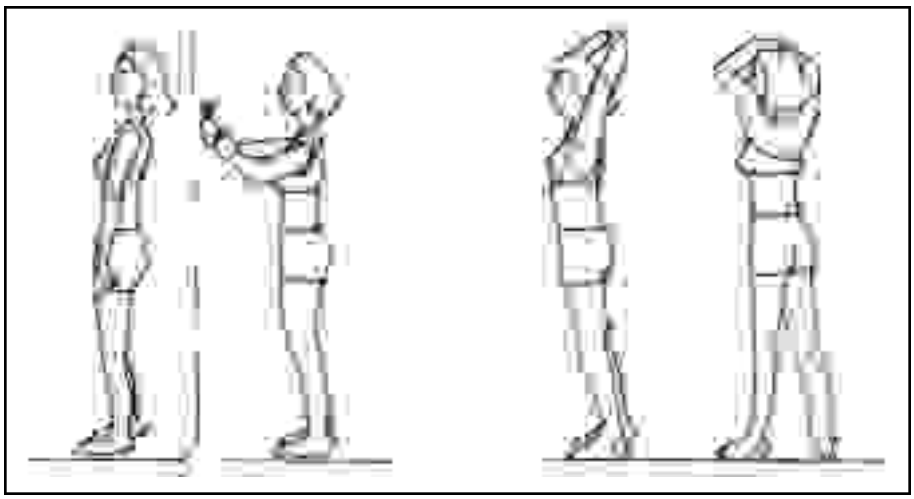


Figura 5.4. l'esercizio si svolge in posizione eretta. Con le mani unite, gli avanbracci pronati semiflessi vengono portati sopra il capo. Successiva - mente vengono effettuati movimenti di torsione sul tronco.

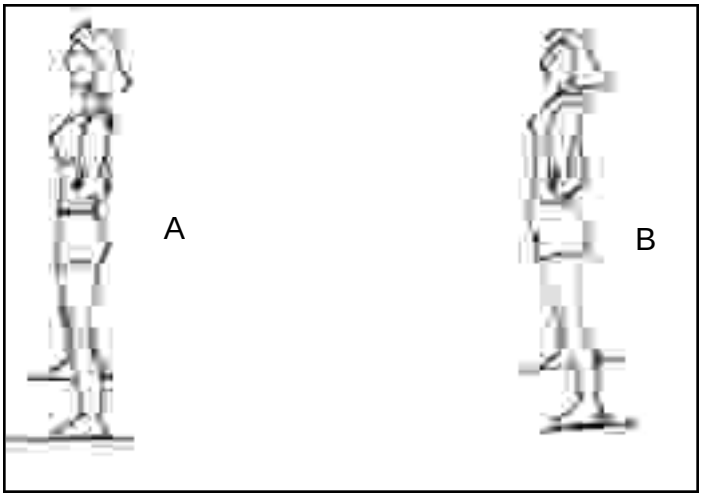


Figura 5.5. Esercizio di iperestensione della colonna vertebrale. L'esercizio viene praticato in stazione eretta con gli arti superiori flessi ed incrociati dietro la schiena.

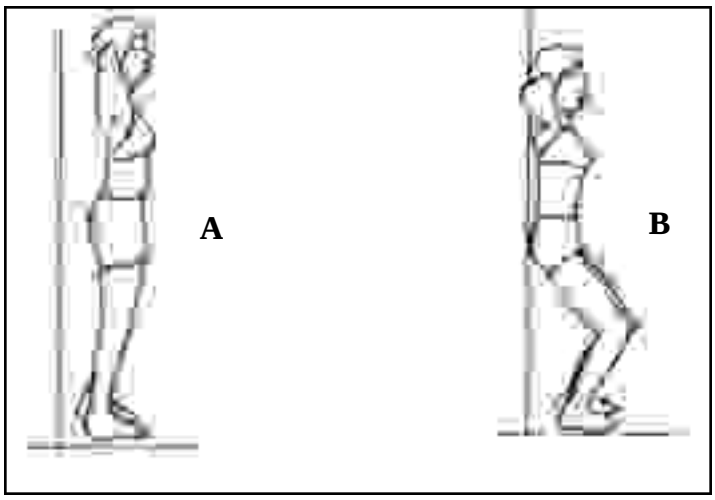


Figura 5.6. Esercizio di flessione sugli arti inferiori (da eseguire con la schiena poggiata su parete).

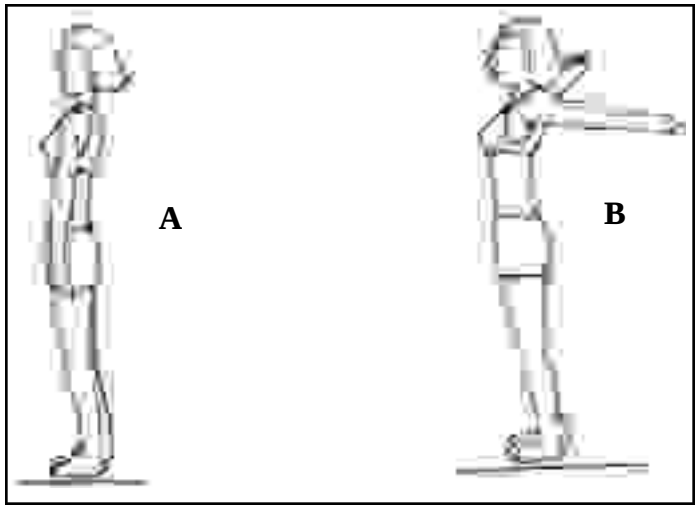


Figura 5.7. Esercizio di abduzione e retroposizione degli arti superiori a gomiti estesi.

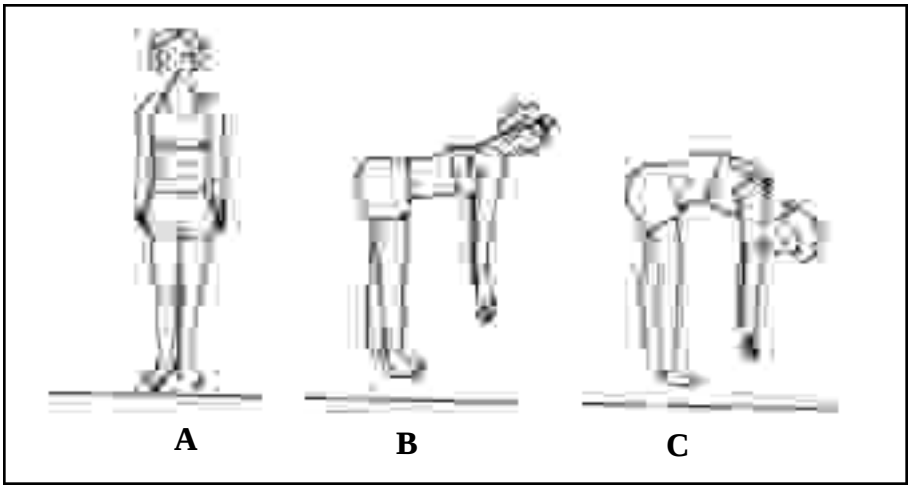


Figura 5.8. Esercizio di flessione del tronco 90°.

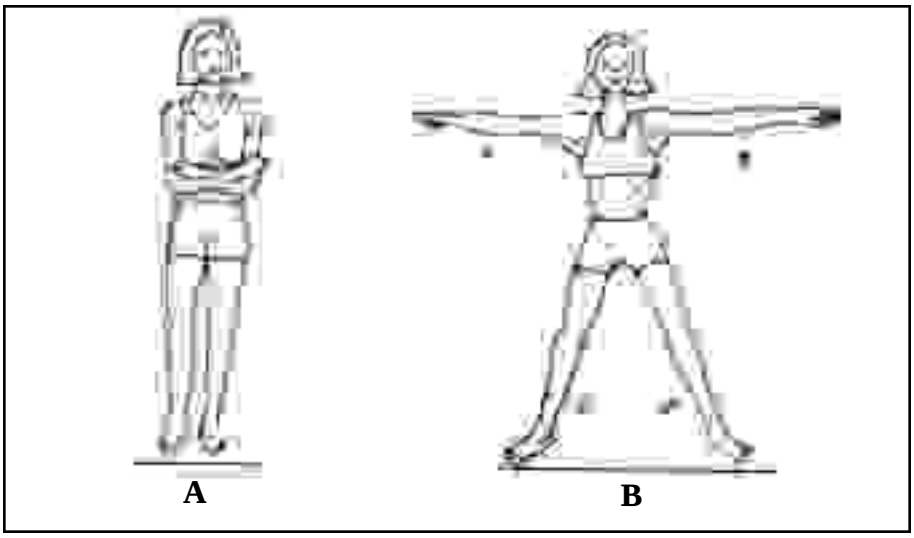


Figura 5.9. (A) posizione di partenza: stazione eretta con arti inferiori uniti ed arti superiori flessi al gomito ed incrociati davanti al tronco. (B) Abdurre gli arti inferiori con un picco salto ed abdurre di 90° gli arti superiori (che sono estesi).

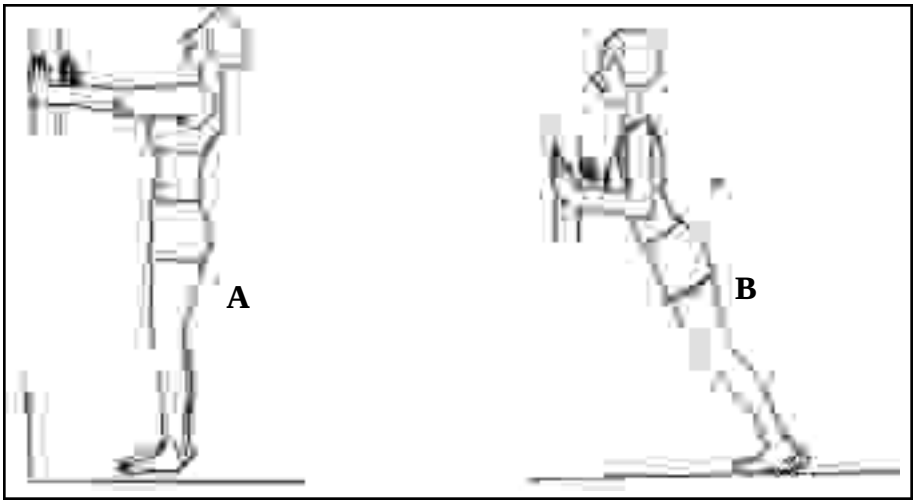


Figura 5.10. (A) posizione di partenza: stazione eretta con arti superiori estesi e posti a 90° rispetto al tronco. Le mani sono poggiate ad una parete. (B) Esercizio di flessione degli arti superiori mantenendo invariata la posizione.

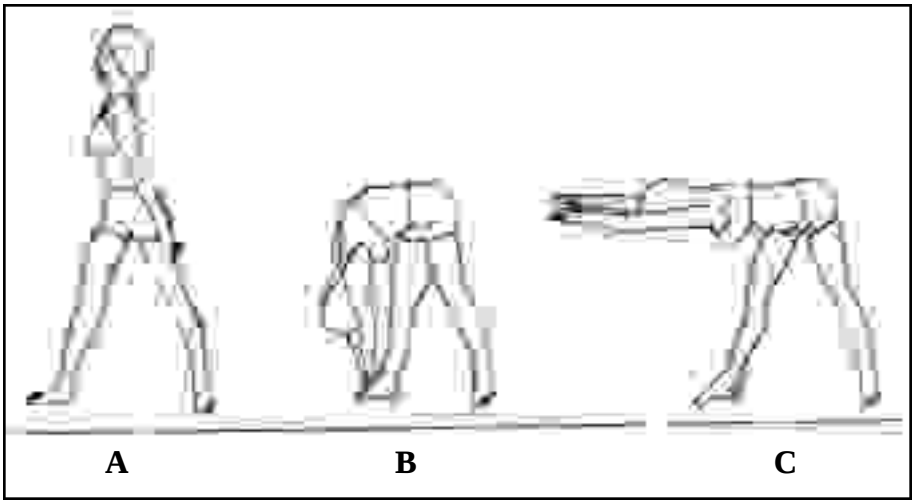


Figura 5.11. Esercizio di iperflessione del tronco ad arti superiori estesi.

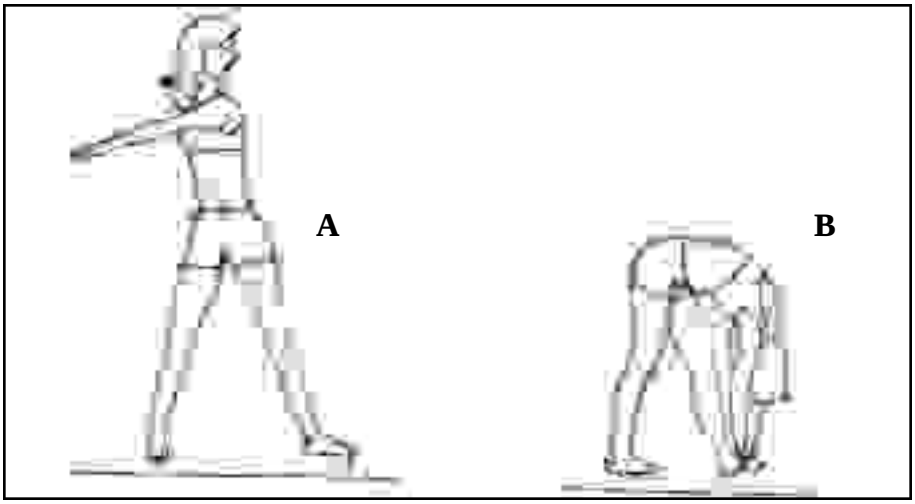


Figura 5.12. (A) posizione di partenza: stazione eretta con arti superiori estesi ed abdotti a 90°, arti inferiori appena abdotti. (B) Iperflessione del tronco prima su un arto e poi sull'altro mantenendo gli arti superiori estesi.

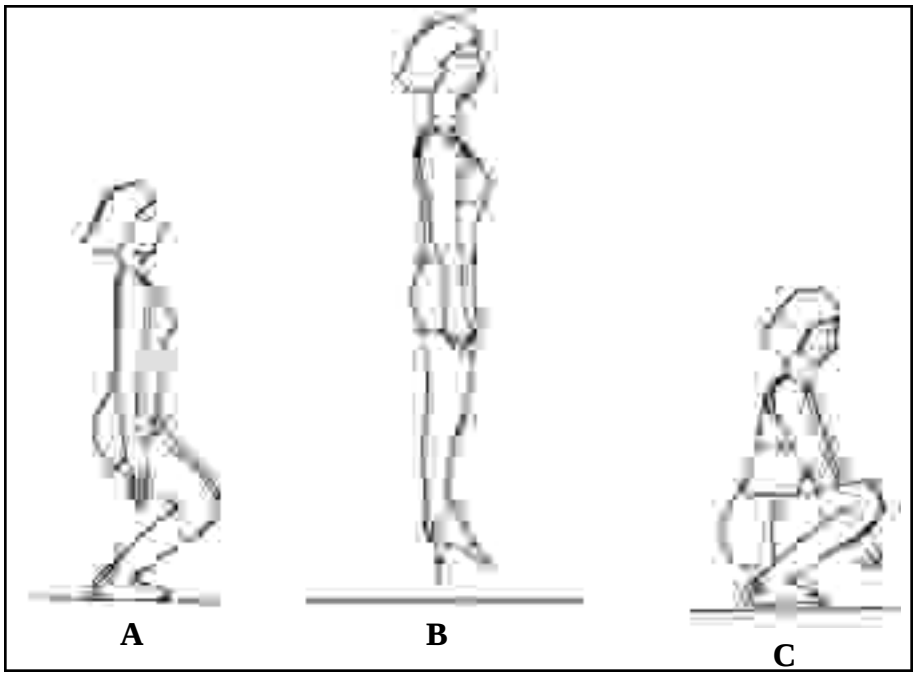


Figura 5.13. Esercizio di estensione -mediante saltello- degli arti inferiori partendo da una posizione accovacciata di semiflessione. Ritorno in posi - zione di completa flessione degli arti inferiori.

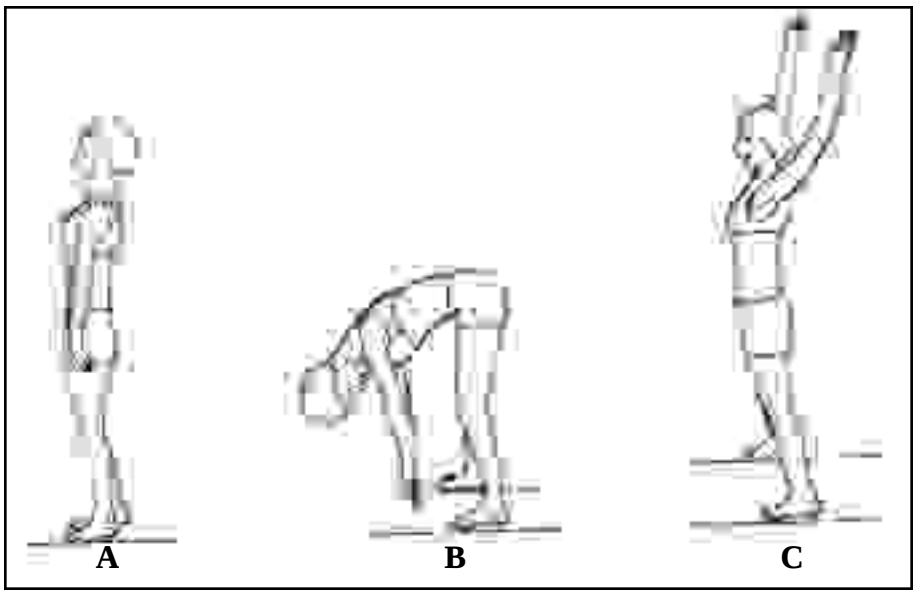


Figura 5.14. Esercizio di flessione (B) e di successiva estensione del tronco ad arti superiori estesi (C) partendo da stazione eretta con arti superiori allineati lungo il tronco (A).

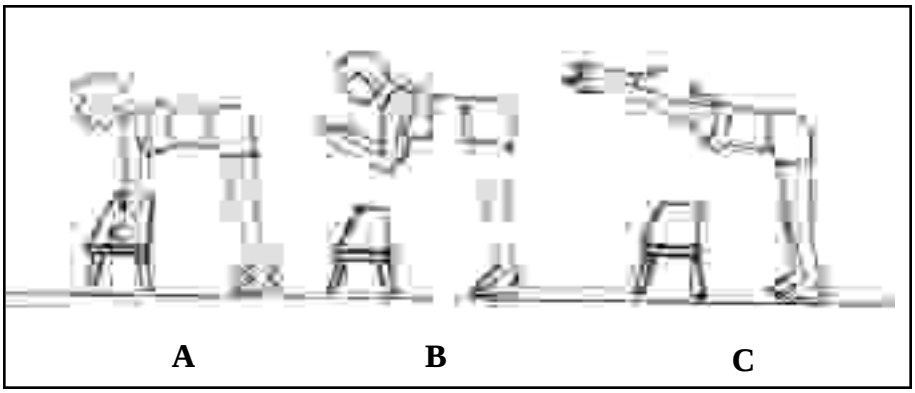


Figura 5.15. (A) Posizione di partenza: tronco flesso a 90°, arti superiori estesi, mani poggiate su uno sgabello (B) Flessione degli avambracci a 90° e (C) successiva estensione al di sopra del capo, mantenendo l'allineamento con il tronco.

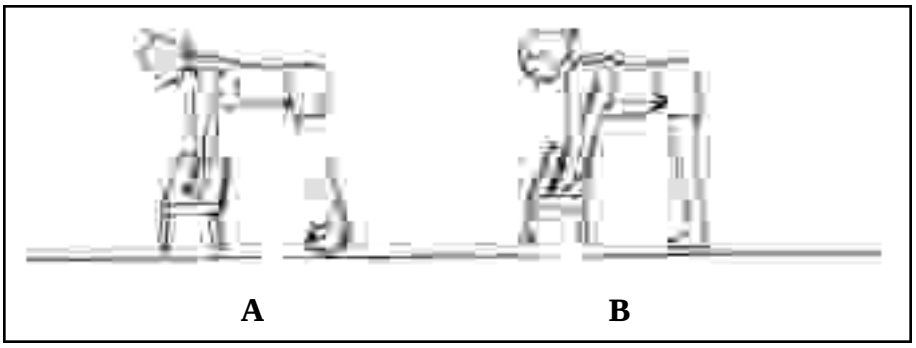


Figura 5.16. (A) Posizione di partenza: tronco flesso a 90°, arti superiori estesi, mani poggiate su uno sgabello (B) flessione della coscia sul bacino e della gamba sulla coscia in modo da poggiare il piede sullo sgabello (l'eser - cizio va ripetuto alternando i due arti inferiori.

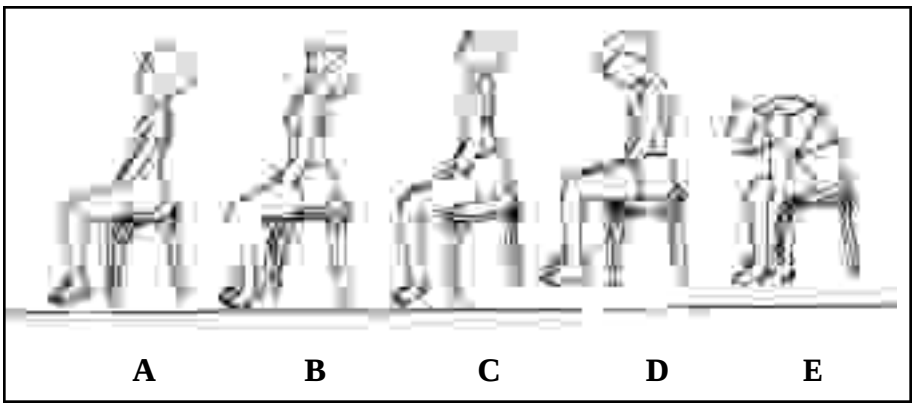


Figura 5.17. (A) Posizione seduta con il capo allineato al tronco e le mani poggiate sulle cosce (B) Iperestensione del capo (C) Flessione laterale del capo (D) Flessione del capo (E) Flessione del tronco.

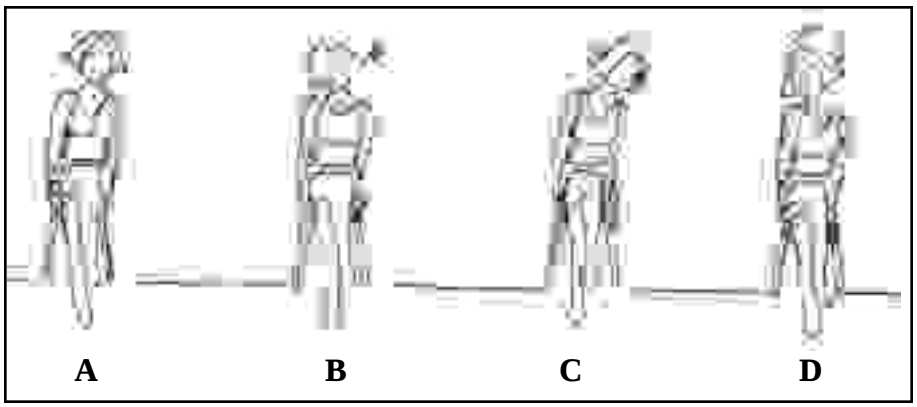


Figura 5.18. Esercizi di flessione laterale e di circumduzione del capo in posizione seduta.

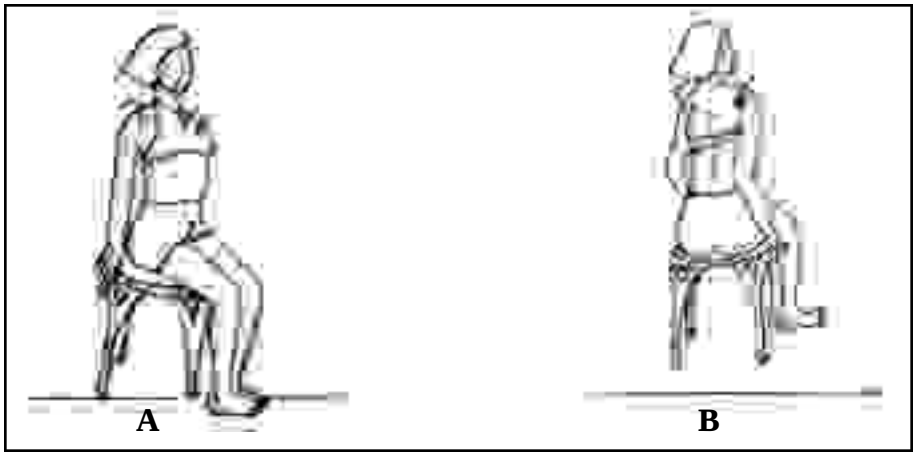


Figura 5.19. (A) Posizione seduta con arti superiori estesi e supinati ed anteposizione delle spalle (B) Circumduzione delle spalle.

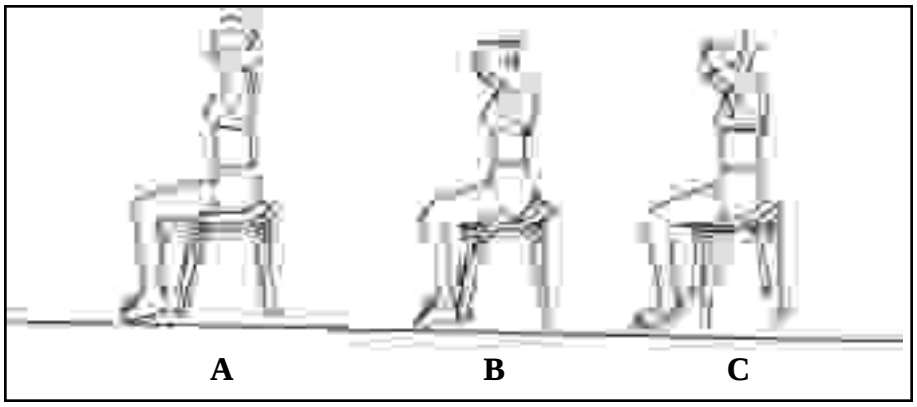


Figura 5.20. Esercizi di flesso-estensione del capo in posizione seduta con mani incrociate dietro la nuca.

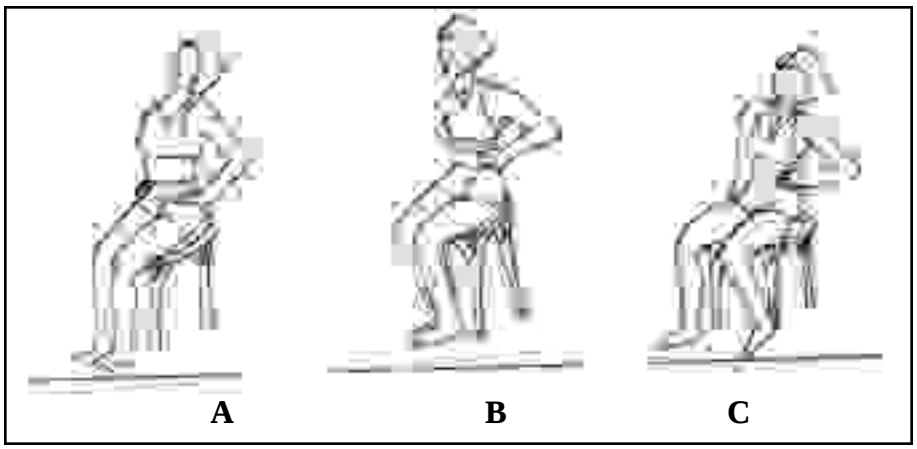


Figura 5.21. Esercizi di flessione ventrale e laterale della colonna cervico-dorsale.

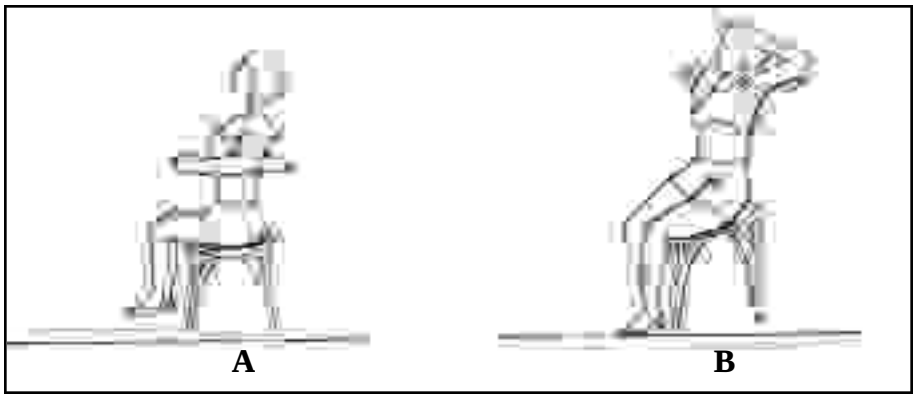


Figura 5.22. (A) Posizione a sedere, arti superiori flessi al gomito di 90°, braccia e spalle retroposte (B) Retroposizione dei gomiti con le mani incrociate dietro la nuca.

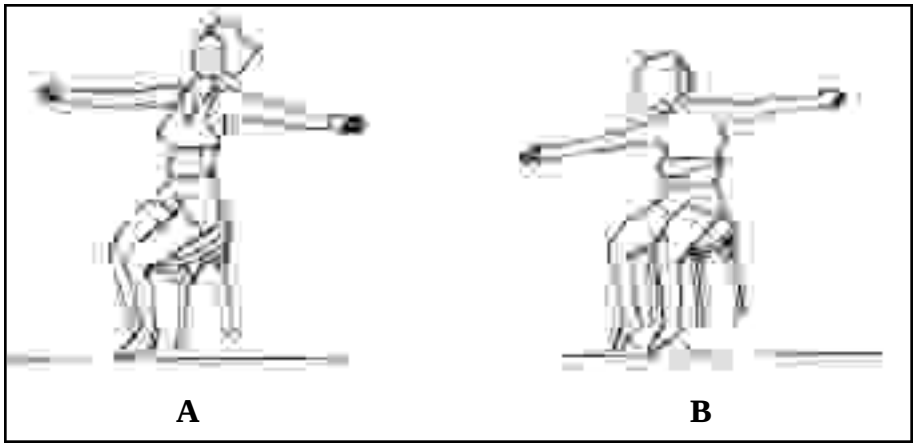


Figura 5.23. Esercizi di torsione del tronco con arti superiori estesi ed abdotti.

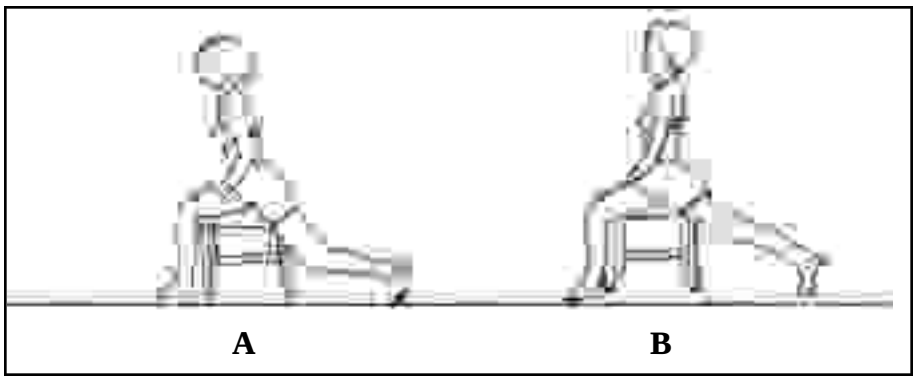


Figura 5.24. Posizione a sedere con un arto inferiore flesso e quello contro - laterale esteso. Passaggio da una lieve flessione del tronco (A) ad una com - pleta estensione dello stesso.

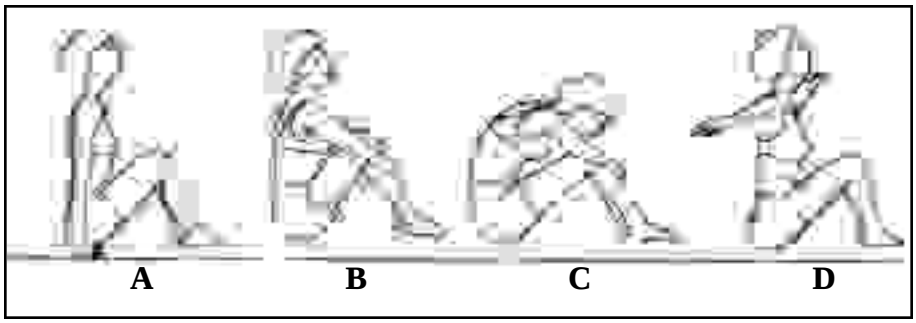


Figura 5.25. Esercizi di flesso-estensione del tronco in posizione seduta con abduzione finale degli arti superiori.

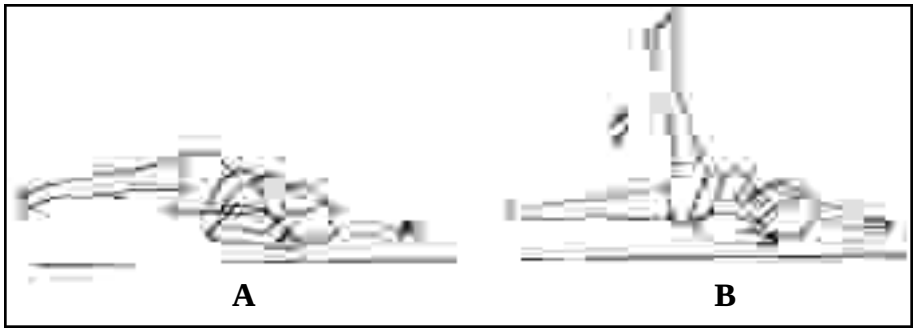


Figura 5.26. (A) Posizione supina, bacino ruotato lateralmente, arti inferiori estesi e posti a cavallo l'uno dell'altro (B) Flessione dell'arto inferiore posto a cavallo di 90° sul tronco.

Figura 5.27. (A) Posizione prona con arti superiori estesi e sollevati al di sopra del capo (B) Iperestensione del tronco.

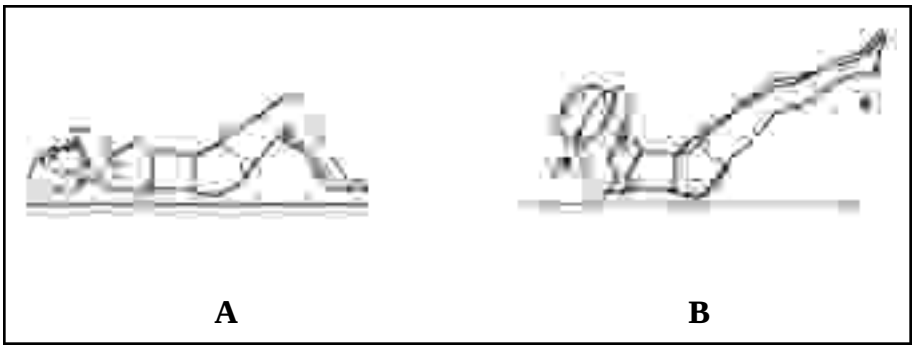


Figura 5.28. (A) Posizione supina con arti superiori flessi ed incrociati davanti al viso; arti inferiori flessi, piedi poggiati a terra (B) Flessione della colonna cervico-dorsale, estensione e sollevamento da terra degli arti inferiori.

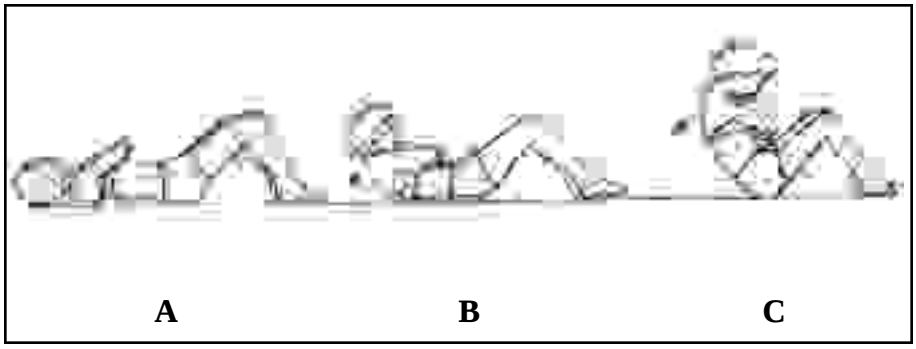


Figura 5.29. Esercizio di flessione della colonna cervico-dorsale e del tronco in posizione supina.

Figura 5.30. Esercizio di iperestensione del tronco in posizione supina.

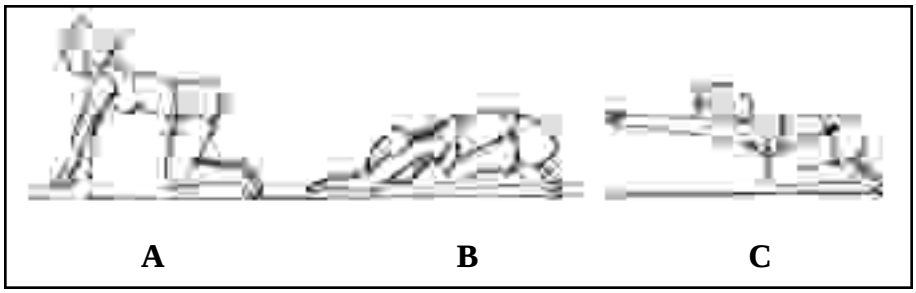


Figura 5.31. (A) Posizione di partenza: cosce flesse a 90° sul bacino, ginocchia poggiate al suolo, arti superiori estesi e mani poggiate al suolo, capo esteso (posizione a quadrupede (B) Flessione del tronco portando il torace a contatto con le ginocchia (C) Sollevamento degli arti superiori con iperestensione del capo.

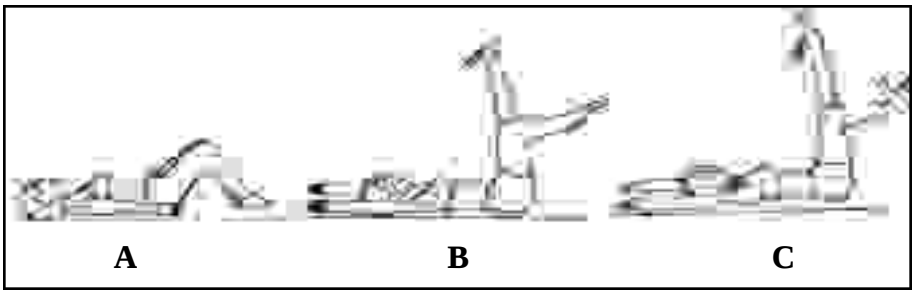


Figura 5.32. Flesso-estensione alternata delle gambe e dei piedi ("a bicicletta").

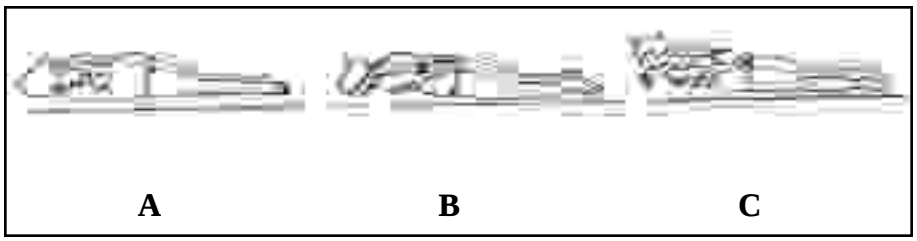


Figura 5.33. Esercizio di iperestensione del tronco in posizione prona.

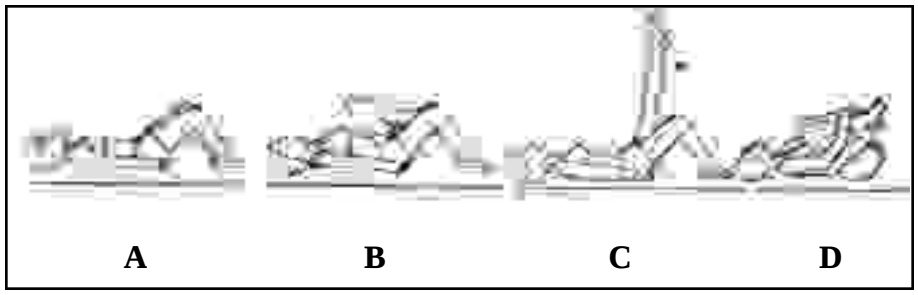


Figura 5.34. (A) Posizione di partenza: supina, arti superiori estesi ed al - lineati lungo il tronco, arti inferiori flessi alle ginocchia con piedi attera (B) Iperflessione della coscia sul bacino e della gamba sulla coscia (C) Esten - sione e sollevamento dell'arto inferiore (D) Posizione di arrivo: iperfles - sione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle cosce di ambedue gli arti inferiori: le ginocchia vengono abbracciate al petto.

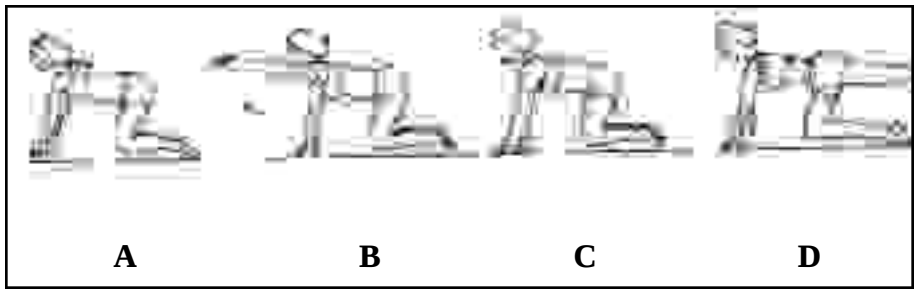


Figura 5.35. Estensione alternata di arti superiori ed inferiori in posizione "A quadrupede".

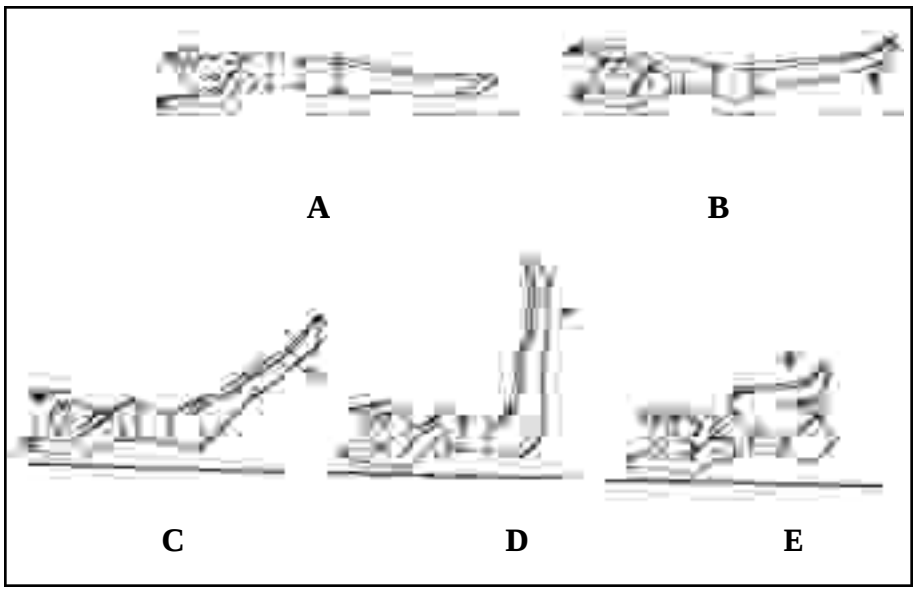


Figura 5.36. (A) Posizione di partenza supina con arti superiori estesi lungo il capo, arti inferiori estesi uniti e poggiati a terra (B) (C) (D) sollevamento progressivo degli arti inferiori, tenendoli uniti ed estesi, fino a flettere le cosce sul bacino di 90° (posizione "a squadra") (E) Iperflessione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle cosce.

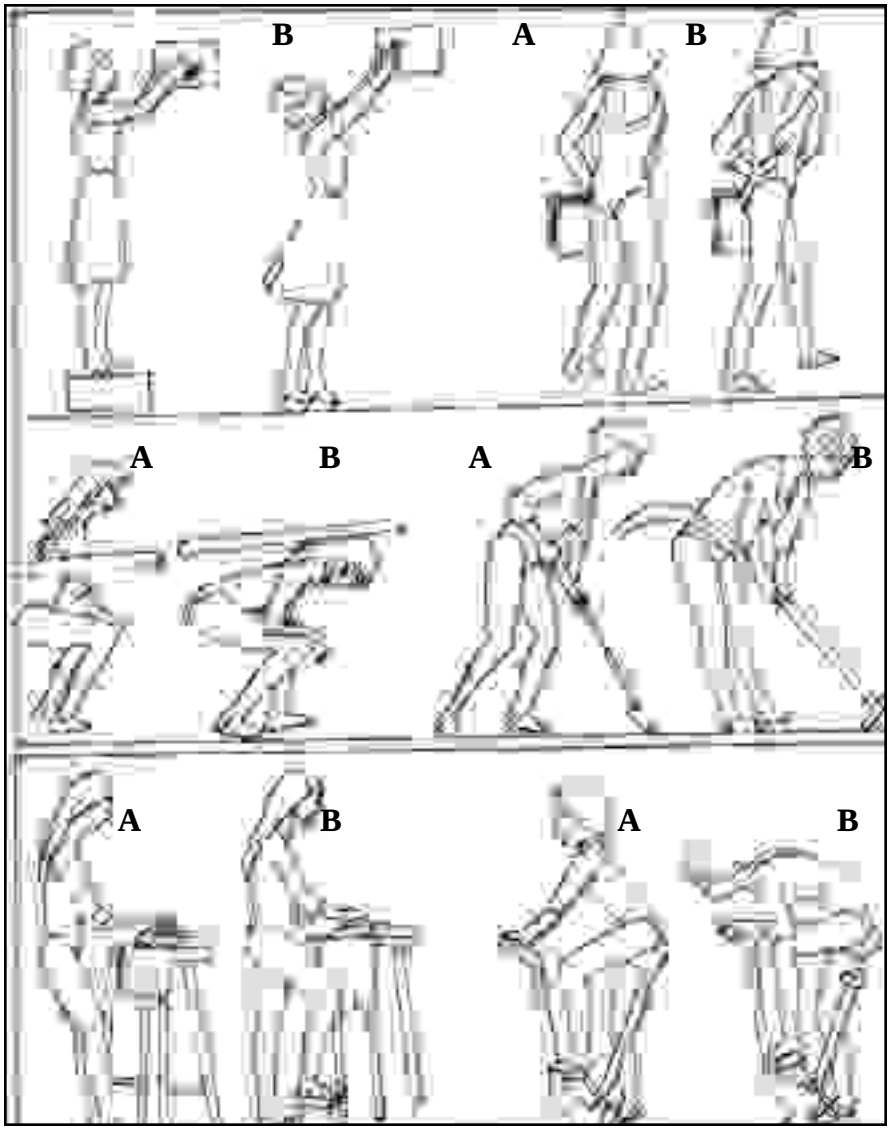


Figura 5.37. Prima riga. 1. modo corretto (A) e scorretto (B) di afferrare un peso posto su un piano elevato 2. Modo corretto (A) e scorretto (B) di effettuare una torsione del corpo.
Seconda riga. 1. Modo corretto (A) e scorretto (B) di passare sotto un ostacolo 2. Modo corretto (A) e scorretto (B) di utilizzare un aspirapolvere.
Terza riga. 1. Modo corretto (A) e scorretto (B) di stirare. 2. Modo corretto (A) e scorretto (B) di andare in bicicletta.

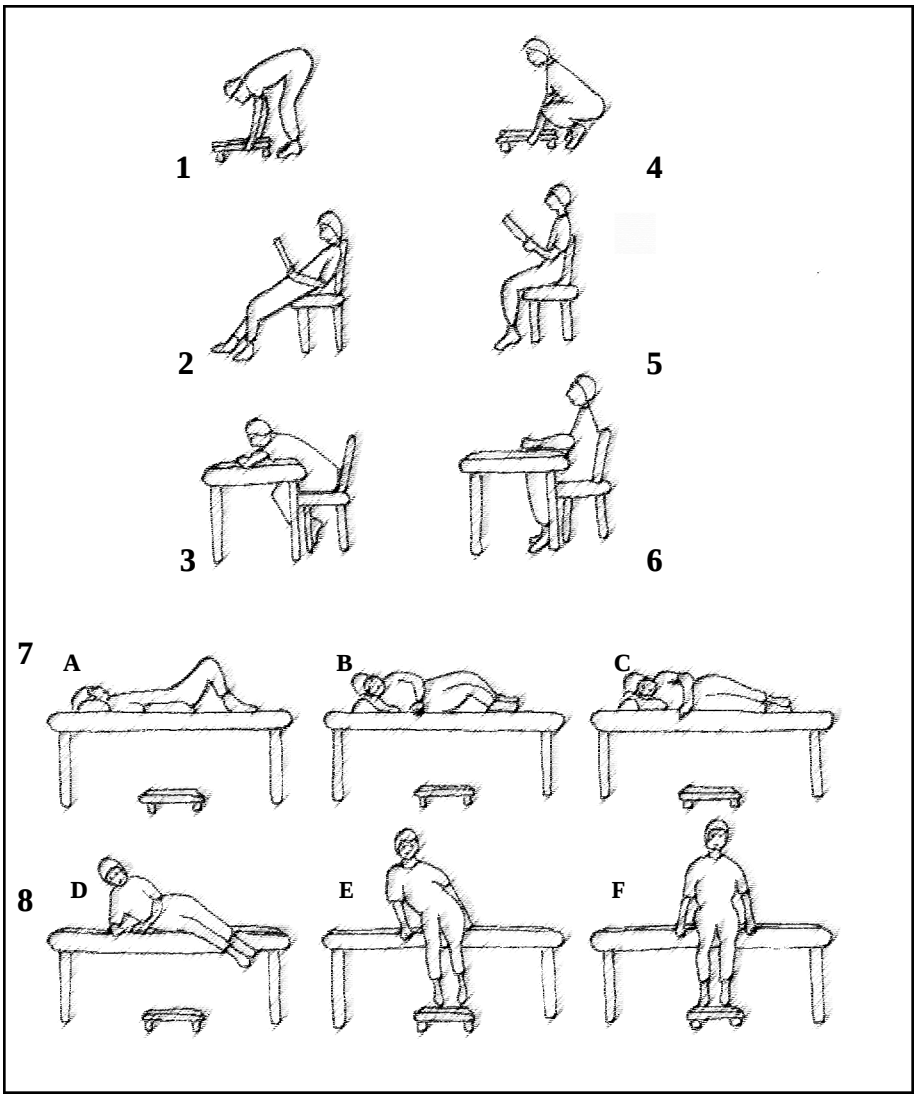


Figura 5.38. In alto: esempi di postura corretta (4, 5, 6) e scorretta (1, 2, 3); in basso: corretta posizione da assumere a letto (7) e come scendere correttamente dallo stesso (8).

Capitolo 6: la terapia ormonale sostitutiva

Per terapia ormonale sostitutiva (TOS o HRT dall'inglese *Hormonal Replacement Therapy*) s'intende la somministrazione postmenopausale di estrogeni. E' ben noto, tuttavia, che la terapia con soli estrogeni aumenta considerevolmente il rischio di iperplasia e cancro dell'endometrio (effetto che si protrae a lungo anche dopo la sospensione della terapia stessa - "*effetto di riporto*"): per questo motivo la loro somministrazione è possibile soltanto se in associazione con un progestinico. A questa regola rappresentano unica ed ovvia eccezione le donne isterectomizzate.

I progestinici sono in grado di esercitare un effetto protettivo sull'endometrio e, alle dosi comunemente utilizzate in HRT, non sembrano esercitare effetti negativi sul sistema emocoagulativo. Inoltre, i progestinici di ultima generazione hanno un trascurabile impatto metabolico, soprattutto per quanto riguarda l'effetto sul profilo lipoproteico plasmatico.

L'associazione tra estrogeni e progestinici può essere **combinata** o **sequenziale** a seconda che il progestinico venga continuativamente associato all'estrogeno o venga somministrato solo negli ultimi 10-12 giorni di ogni ciclo di estrogenoterapia. La HRT può essere, inoltre, **ciclica** quando viene osservata una pausa tra un ciclo di terapia ed il successivo (pausa che garantisce una perdita simil-mestruale) o **continuativa** quando non contempla pause mensili (in questi casi la perdita simil-mestruale, pur presente all'inizio, tende progressivamente ad attenuarsi fino a scomparire del tutto, a causa di una progressiva atrofizzazione dell'endometrio). Negli ultimi anni sono comparse in commercio, sulla falsa riga di quanto accade negli altri Paesi Europei, formulazioni estroprogestiniche combinate e sequenziali per donne in peri e post menopausa, allo scopo di rendere più agevole l'effettuazione della terapia da parte della paziente.

La disponibilità in commercio di un gran numero di progestinici con caratteristiche diverse, di varie formulazioni estrogeniche, tanto per il dosaggio ed il tipo, quanto per la via di somministrazione, rende possibile per il medico un gran numero di combinazioni. Le associazioni estroprogestiniche andranno formulate scegliendo di volta in volta il farmaco, la via di somministrazione ed il dosaggio più adatti alle caratteristiche della singola paziente. La scelta del tipo di associazione dovrà tenere conto di una serie di variabili individuali che emergeranno dal colloquio preliminare con la paziente e dal successivo esame clinico. Vanno considerati, infatti, il desiderio della singola paziente di sottoporsi a tale tipo di trattamento ed ai re-

lativi controlli nel tempo, il tipo e la gravità dei disturbi accusati, l'accettazione o meno della perdita ematica simil-mestruale.

Ad arginare in modo consistente la diffusione della terapia sostitutiva in Italia è una diffusa disinformazione e, soprattutto, l'enfasi che viene attribuita al presunto effetto oncogeno mammario, del quale parleremo diffusamente in seguito, peraltro nullo quando la terapia stessa ha una durata inferiore ai 5 anni.

Di contro i benefici della terapia ormonale sostitutiva sono molteplici e noti ormai da tempo, rendendola il trattamento di scelta nelle donne in postmenopausa. La HRT è in grado di ridurre i sintomi precoci da carenza estrogenica e di prevenire la manifestazioni tardive della sindrome climaterica che, pur essendo clinicamente più subdole, sono invece infinitamente più gravi.

L'azione di prevenzione sull'osteoporosi sembra dipendere da molteplici meccanismi d'azione (Tab. 6.1). Un gran numero di Studi dimostra come, in corso di estrogenoterapia, vi sia un notevole decremento degli indici biochimici di *turnover* osseo ed un effetto protettivo globale nei confronti della perdita di massa ossea. Tale effetto è distribuito in modo disomogeneo nei vari segmenti scheletrici, risultando particolarmente evidente a livello della colonna vertebrale e, meno, a livello del collo del femore.

1) Riduzione della risposta del PTH alla ipocalcemia 2) Aumento della sensibilità renale al PTH 3) Aumento dell'assorbimento intestinale del Calcio (effetto diretto, non dipendente dai livelli ematici della vitamina D

Tabella 6.1. Meccanismo d'azione della estrogenoterapia sull'osso.

L'azione di prevenzione sulla perdita di massa ossea è massima se la terapia sostitutiva viene iniziata entro 5 anni dalla menopausa e protratta, con gli opportuni controlli, per almeno 7-10 anni.

La terapia ormonale sostitutiva è stata associata ad una serie di effetti positivi sul sistema cardiovascolare, essendo capace di ridurre l'incidenza di cardiopatia ischemica e di accidenti cerebrovascolari in postmenopausa. Per lungo tempo questa azione è stata unicamente attribuita all'azione di prevenzione sull'aterosclerosi esercitata dalla estrogenoterapia (soprattutto quando effettuata per via orale) dipendente, a sua volta, da modificazioni positive del profilo lipoproteico plasmatico. A seguito della dimostrazione di recettori estrogenici a livello vascolare (endoteliale e della muscolatura liscia), sono stati ipotizzati altri meccanismi d'azione che possono essere diretti o mediati da prostaglandine e/o altre sostanze endotelio-derivate ad

azione vasoattiva. Gli estrogeni incrementano l'azione di vasodilatazione mediata dal flusso ematico, grazie ad un aumento della sintesi e del rilascio di ossido nitrico (in passato conosciuto con il nome di *Endothelial Derived Releasing Factor* - EDRF) (Tab. 6.2)

1) Modificazioni del profilo lipoproteico plasmatico (aumento HDL; diminu zione LDL; diminuzione indice di aterogenicità)
2) Modulazione del bilancio locale di prostacicline / tromboxani
3) Inibizione del *release* e dell'*uptake* di catecolamine
4) Inibizione del rilascio di endoteline ad azione vasocostrittrice
5) Incremento della sintesi e del rilascio di ossido nitrico (aumento della vasodilatazione mediata dal flusso ematico)
6) Diminuzione dell'attività dell'enzima convertitore dell'angiotensina

Tabella 6.2. Riepilogo degli effetti cardiovascolari degli estrogeni.

La HRT non influenza in modo significativo la pressione arteriosa (che è invece condizionata dal peso e dall'età) e si ritiene, pertanto, possa essere consigliata anche a donne affette da modesta ipertensione.

Altri problemi legati alla sindrome climaterica risentono positivamente della terapia ormonale sostitutiva. Alla ovvia e ben nota azione trofica sul tratto genito-urinario inferiore, gli estrogeni associano un effetto protettivo nei confronti dell'invecchiamento cutaneo. Anche se l'applicazione locale di creme a base di estrogeni è stata a lungo suggerita come trattamento *anti-aging,* solo recentemente si è arrivati a studiare e comprendere gli effetti benefici legati ad una terapia ormonale sostitutiva sistemica. La HRT sembra, infatti, aumentare sensibilmente lo spessore della cute attraverso un aumento della quantità del collageno ed un incremento della percentuale del collagene di tipo III.

A lungo controverso è stato l'effetto degli estrogeni sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) e sulla sfera psicoaffettiva e sessuale. E' indubbio che la HRT migliori la funzione sessuale, intesa soprattutto come qualità del rapporto sessuale, attraverso azioni prevalentemente indirette legate al miglioramento del trofismo e della lubrificazione vaginale. A tale azione si assocerebbe un miglioramento biologico della funzione sessuale legato alla trasmissione neuronale.

Alcuni recenti Studi dimostrano come la terapia ormonale sostitutiva sia in grado di diminuire il rischio di insorgenza o ritardare la comparsa della malattia di Alzheimer. La somministrazione di estrogeni a donne già affette migliorerebbe la funzione cognitiva valutata attraverso *tests* mnemonici.

Attualmente si ritiene che l'azione trofica degli estrogeni sia in grado di estrinsecarsi su qualsiasi tipo di tessuto e così anche sulla cornea. Gli estrogeni sono inoltre capaci di diminuire la pressione intraoculare ed esercitano una azione sulla dinamica dell'umore acqueo.

A livello gastroenterico gli estrogeni diminuiscono la sintesi e la secrezione degli acidi biliari. A tali effetti è da attribuire la presunta azione di protezione esercitata dalla terapia sostitutiva nei confronti del carcinoma del colon.

Estrogeni utilizzati nella TOS

Gli estrogeni si dividono in naturali, semisintetici e sintetici; la loro classificazione è riportata nella tabella 6.3.

Estrogeni naturali	**Estrogeni semisintetici**	**Estrogeni sintetici**
17 β estradiolo	Diacetato di 16-OH estrone	Etinilestradiolo
Estriolo	Solfato di estrone	Mestranolo
Estrogeni equini coniugati		
	derivati dell'estradiolo:	*derivati dal nucleo stilbene*:
	Estradiolo valerato	Dietilstilbestrolo
	Estradiolo benzoato	Dinestrenolo
	altri	Clorotrianisene
		Promestriene
	derivati dell'estriolo:	
	Diemisuccinato di estriolo	

Tabella 6.3. Classificazione degli estrogeni.

Gli estrogeni utilizzati nella terapia ormonale sostitutiva sono il 17β estradiolo, gli estrogeni equini coniugati (ECE) e l'estradiolo valerato.

Poco o nulla usato per via sistemica è l'estriolo che trova, invece, vasto utilizzo nelle terapie locali anche come forma *depot*. Altri estrogeni somministrati localmente sono il promestriene ed il 17 β estradiolo, divenuto disponibile di recente sotto forma di compresse vaginali (Tab. 6.4)

° 17 β estradiolo	***Vagifem***	cpr. vaginali	dose di attacco: 1cpr / die per 2 sett. dose di mantenimento: 1-2 volte / sett.	
° Estriolo	***Colpogyn***		crema vaginale ovuli vaginali	
	Ortho-Gynest depot		ovuli vaginali	attacco: 2 / settim mantenimento: 1 / settim.
° Promestriene	***Colpotrophine***		crema vaginale ovuli vaginali	

Tabella 6.4 Estrogeni utilizzati per via vaginale.

L'estradiolo solo recentemente è divenuto somministrabile per via orale, sotto forma di estradiolo micronizzato (emidrato), è tuttavia oggi maggiormente utilizzato per via transdermica. In questo modo by-passa la metabolizzazione epatica con un aumento della sua biodisponibilità ed efficacia (Tab. 6.5).

Gli estrogeni equini coniugati non sono propriamente estrogeni naturali, ma vengono in genere classificati come tali in virtù del loro comportamento biologico. Essi, infatti, sono dotati di una potenza biologica solo lievemente superiore a quella del 17 β estradiolo.

Non trova utilizzo nella terapia sostitutiva l'etinilestradiolo, l'estrogeno utilizzato nelle formulazioni estroprogestiniche a scopo contraccettivo. L'etinilestradiolo è un ormone estremamente più potente rispetto al 17 β estradiolo a causa della presenza nella molecola di un gruppo etilico in posizione C17 che lo rende resistente all'ossidazione e ne aumenta la ritenzione cellulare.

Vie di somministrazione

Le vie di somministrazione degli estrogeni sono oggi molteplici. Classicamente il confronto è tra via transdermica (con sistemi a matrice o a serbatoio, con gel) e via orale.

La via intramuscolare trova scarso o nullo impiego ai fini di una sostituzione ormonale. Recentemente sono state sperimentate altre vie di somministrazione come quella per via sublinguale ed intranasale. In altri Paesi europei si fa largo utilizzo degli impianti sottocutanei di estradiolo *depot*, soprattutto in donne isterectomizzate. Tale via di somministrazione si associa al raggiungimento di valori di estradiolo plasmatico sensibilmente più elevati di quelli ottenuti con altre vie (perché l'effetto è cumulativo) e, quindi, è convinzione comune che il progestinico debba essere somministrato per

17 Beta Estradiolo		
Armonil	25-50 mcg	transdermico
Climara	50 mcg	transdermico (settimanale)
Dermestril	25-50 mcg	transdermico
Epiestrol	25-50-100 mcg	transdermico
Estracomb (1)	50 mcg	transdermico
Estraderm Mx	25-50-100 mcg	transdermico
Estraderm TTS	25-50-100 mcg	transdermico
Estroclim	25-50-100 mcg	transdermico
FemSeven	50 mcg	transdermico (settimanale)
Kliogest (2)	2 mg	orale
Menorest	37.5-50-75-100 mcg	transdermico
Nuvelle TS (3)	80-50 mcg	transdermico
Sandrena	1 mg	transdermico (gel)
Systen	50 mcg	transdermico
Trisequens (4)	1-2 mg	orale
Trisequens forte (4)	1-4 mg	orale
Estradiolo Micronizzato (Emidrato)		
Activelle (5)	1 mg	orale
Estrofem	2 mg	orale
Estradiolo Valerato		
Climen (6)	2 mg	orale
Femoston (7)	2 mg	orale
Filena (8)	2 mg	orale
Nuvelle (9)	2 mg	orale
Progynova	2 mg	orale
Estrogeni Equini Coniugati		
Premarin	0.625-1.25-2.50 mg	orale
Premelle S (10)	0.625 mg	orale
Premelle C (11)	0.625 mg	orale
Prempak (12)	0.625-1.25 mg	orale
Estriolo		
Ovestin	1 mg	orale

Tabella 6.5. Estrogeni utilizzabili nella terapia sostitutiva (prodotti in commercio).

(1) In associazione con noretisterone acetato.

(2) Preparato estroprogestinico combinato per terapie continuative.In associazione con noretisterone.

(3) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con levonorgestrel.

(4) Preparato estroprogestinico sequenziale trifasico per terapie di tipo continuativo. In associazione con noretisterone.

(5) Preparato estroprogestinico combinato per terapie di tipo continuativo.In associazione con noretisterone acetato.

(6) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo ciclico.In associazione con ciproterone acetato.

(7) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo. In associazione con diidrogesterone.

(8) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapia di tipo ciclico. In associazione con medrossiprogesterone acetato.

(9) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con levonorgestrel.

(10) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo. In associazione con medrossiprogesterone acetato.

(11) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo. In associazione con medrossiprogesterone acetato.

(12) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con medrogestone.

almeno 14 giorni/ciclo. La velocità con cui i livelli plasmatici di estradiolo crescono spiega la frequenza con cui si osserva il fenomeno della tachifilassi (sintomi da carenza estrogenica piuttosto violenti che si manifestano quando il livello degli estrogeni plasmatici, dopo un picco iniziale, raggiunge uno *steady state* più basso).

La via orale si caratterizza essenzialmente per il cosiddetto "effetto del primo passaggio epatico", fenomeno che consegue alla creazione di un circolo entero-epatico degli estrogeni. Ciò spiega il considerevole impatto positivo sul profilo lipoproteico plasmatico. Si assiste, infatti, ad un aumento dei valori circolanti della frazione HDL-colesterolo conseguente ad un incremento della sintesi di apolipoproteina A. L'indice di aterogenicità (rapporto HDL/LDL) diminuisce ulteriormente per incremento della captazione epatica di LDL-colesterolo. Il "*first pass effect*" però si associa ad una inibizione della trigliceride-lipasi epatica e, quindi, ad un aumento dei valori della trigliceridemia oltre che un aumento della estronemia.

La via transdermica, priva di "*first pass effect*", esercita un minore impatto sul profilo lipoproteico plasmatico e non provoca modificazioni evidenti della trigliceridemia. Il rapporto estrone /estradiolo, per lo stesso motivo, è più vicino a quello fisiologico. Ai sistemi transdermici (a serbatoio ed a matrice) si è aggiunta ora la possibilità di somministrare gli estrogeni in gel idroalcolico, capace di diffondere rapidamente nei vasi del derma. Per la buona farmacocinesi e la maggiore *compliance* rispetto al tradizionale cerotto, questa modalità di somministrazione si pone come una valida alternativa di estrogenoterapia transdermica.

La via vaginale viene di solito utilizzata in avanzata postmenopausa allo scopo di sfruttare l'effetto trofico degli estrogeni a livello del tratto urogenitale inferiore. L'assorbimento sistemico è, in questo caso, quasi nullo e questo spiega perché non sia necessario l'associazione ciclica con un progestinico. Se tali terapie vengono protratte per lungo tempo, i livelli ematici degli estrogeni possono essere controllati attraverso l'effettuazione di MAP *tests* periodici.

Da quanto detto si evince che non esiste una via di somministrazione più efficace, con meno effetti collaterali e da utilizzare in prima istanza in tutte le pazienti. La sceta dovrà essere guidata nel singolo caso dal profilo endocrino-metabolico del soggetto e dall'eventuale concomitante presenza di altre patologie.

La via orale dovrà essere preferita in caso di allergie od intolleranza al cerotto e in caso di ipercolesterolemia grave. La via transdermica sarà invece scelta in caso di malattie gastroenteriche croniche (che compromettono l'assorbimento degli estrogeni), ipertrigliceridemia, lievi disturbi epatici, pancreatiti, calcolosi della colecisti.

Via orale

1) MIGLIORAMENTO DEL PROFILO LIPOPROTEICO PLASMATICO CON AUMENTO DELLE HDL E DIMINUZIONE DELLE LDL
   aumento della sintesi di apolipoproteina A
   incremento della captazione cellulare di LDL
2) AUMENTO DELLA SECREZIONE EPATICA DI VLDL (AUMENTO DELLA TRIGLICERIDEMIA)
   inibizione della trigliceride-lipasi epatica
3) "FIRST PASS EFFECT"
   creazione di un circolo entero-epatico degli estrogeni con aumento dell'estronemia
4) NON UTILIZZABILE IN PAZIENTI CON MALATTIE GASTROENTERICHE CRONICHE

Via transdermica

1) MINORE IMPATTO SUL PROFILO LIPOPROTEICO PLASMATICO
2) NESSUNA MODIFICAZIONE DELLA TRIGLICERIDEMIA
3) ASSENZA DI "FIRST PASS EFFECT"
   rapporto E1/E2 più vicino a quello fisiologico

Impianti sottocutanei:

1) MAGGIORE INCIDENZA DI TACHIFILASSI
2) VALORI DI ESTRADIOLO PLASMATICO SENSIBILMENTE SUPERIORI A QUELLI OTTENUTI CON ALTRE VIE DI SOMMINISTRAZIONE (grazie ad un effetto di tipo "cumulativo"). IL PROGESTINICO DEVE ESSERE QUINDI CICLICAMENTE ASSUNTO PER UN PERIODO PIU' LUNGO (14 gg)
3) IMPOSSIBILITA' DI INTERRUZIONE TEMPESTIVA DEL TRATTAMENTO ANCHE A SEGUITO DELLA COMPARSA DI EFFETTI COLLATERALI GRAVI
4) POCO DIFFUSI IN TALIA

Via locale

1) SCARSO ASSORBIMENTO SISTEMICO
   controllabile con MAP tests periodici
   minimizzazione degli effetti collaterali degli estrogeni, ma anche notevole riduzione degli effetti terapeutici

Progestinici usati nella TOS

Con il termine di progestinici si identificano le sostanze, naturali o di sintesi, ad azione luteinica o gestagena. La classificazione illustrata nella tabella 6.6 distingue il progesterone naturale dai progestinici di sintesi.

I progestinici vengono ciclicamente somministrati negli schemi di terapia sostitutiva ormonale per la loro spiccata azione di protezione nei confronti della proliferazione endometriale estrogeno-indotta. La loro somministrazione non è pertanto contemplata in pazienti isterectomizzate anche se alcuni Autori ne consigliano comunque l'utilizzo in caso di pregresso carcinoma endometriale I stadio, tumori endometrioidi dell'ovaio, storia di endometriosi.

Le caratteristiche ideali di un progestinico comprendono, quindi, elevata protezione endometriale, assoluta innocuità e neutralità metabolica. Mentre con i moderni preparati il primo obiettivo è stato senza dubbio raggiunto, le nuove formulazioni progestiniche si caratterizzano per il tentativo di offrire una *compliance* (soprattutto in relazione ai disturbi psicotropi, gastroenterici ed al senso di tensione mammaria) ed una neutralità metabolica (minor impatto sul profilo lipoproteico plasmatico) sempre maggiore.

A. **PROGESTERONE NATURALE**	
B. **PROGESTINICI DI SINTESI**	
***Derivati del 19 nortestosterone*:**	***Derivati del 17a idrossiprogesterone*:**
Noretisterone o Noretindrone	Medrossiprogesterone acetato
Levonorgestrel	Clormadinone acetato
Desogestrel	Ciproterone acetato
Norgestimate	
Gestodene	
***Derivati del 19 norprogesterone*:**	***Derivati del progesterone*:**
Acetato di nomegestrolo	Diidrogesterone
Demegestone	Medrogestone
Promegestone	

Tabella 6.6. Classificazione dei progestinici.

Il progesterone naturale viene solo raramente utilizzato nella terapia ormonale sostitutiva, in quanto la sua somministrazione per via orale è possibile solo nella forma micronizzata, non in commercio in Italia. La somministrazione per via transdermica è, invece, resa complicata dalla rapida azione metabolica esercitata dalla 5 α *reduttasi cutanea*. Il progesterone naturale, assunto per via orale, subisce una rapida metabolizzazione epatica e, per questo, la sua somministrazione deve essere effettuata in dosi frazionate. Inoltre, il progesterone naturale esercita un discreto effetto sedativo per cui, assunto durante la giornata, causa spesso sonnolenza.

I progestinici utilizzati nella terapia sostitutiva sono illustrati nella tabella 6.7.

Attualmente si tende a preferire i derivati del 19 norprogesterone (nome-

Ciproterone Acetato		
Climen (1)	1 mg	via orale
Diidrogesterone		
Dufaston	10 mg	via orale
Femoston (2)	10/20 mg	via orale
Levonorgestrel		
Mirena	LNG IUD	
Nuvelle (3)	0.075 mg	via orale
Nuvelle TS (4)		via transdermica
Medrogestone		
Colprone	5 mg	via orale
Prempak (5)	5 mg	via orale
Medrossiprogesterone Acetato		
Farlutal	10-20 mg	via orale
Filena (6)	10 mg	via orale
Provera G	5-10 mg	via orale
Premelle C (7)	2.5-5 mg	via orale
Premelle S (8)	5 mg	via orale
Nomegestrolo Acetato		
Lutenyl	5 mg	via orale
Noretisterone		
Activelle (9)	2 mg	via orale
Estracomb TTS (10)		via transdermica

(segue)

Kliogest (11)	2 mg	via orale
Primolut-nor	10 mg	via orale
Trisequens (12)	1 mg	via orale
Trisequens forte (12)	1 mg	via orale
Progesterone Naturale		
Esolut	crema 30 g	via vaginale
Crinone 4	gel	via vaginale
Progesterone Naturale Micronizzato		non disponibile in Italia

Tabella 6.7. Progestinici utilizzabili nella terapia sostitutiva (prodotti in commercio).

(1) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo ciclico. In associazione con estradiolo valerato.

(2) Preparato estroprogestinico combinato per terapie di tipo continuativo.In associazione con estradiolo valerato.

(3) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con estradiolo valerato.

(4) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con 17 beta estradiolo.

(5) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con estrogeni equini coniugati.

(6) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo ciclico.In associazione con estradiolo valerato.

(7) Preparato estroprogestinico combinato per terapie di tipo continuativo. In associazione con con estrogeni equini coniugati.

(8) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo. In associazione con estrogeni equini coniugati.

(9) Preparato estroprogestinico combinato per terapie di tipo continuativo.In associazione con estradiolo emidrato.

(10) Preparato estroprogestinico sequenziale per terapie di tipo continuativo.In associazione con 17 beta estradiolo.

(11) Preparato estroprogestinico combinato per terapie di tipo continuativo.In associazione con estradiolo.

(12) Preparato estroprogestinico sequenziale trifasico per terapie di tipo continuativo.In associazione con estradiolo.

gestrolo acetato) e del 17 α idrossiprogesterone (medrossiprogesterone acetato) per il loro minore impatto metabolico.

E' importante sapere che, per motivi non chiari, si può sviluppare una certa sensibilità individuale verso un determinato tipo di progestinico. Gli effetti più frequentemente osservabili in questi casi sono tensione mammaria, senso di gonfiore, depressione, nervosismo. Essi tendono a scomparire cambiando il tipo di progestinico.

Vie di somministrazione

La via orale è senza dubbio quella più utilizzata negli schemi di terapia ormonale sostitutiva. Per quanto riguarda il progesterone naturale, sono già state illustrate le difficoltà legate alla sua rapida metabolizzazione epatica (nel caso di somministrazione orale) o cutanea (nel caso di somministrazione per via transdermica). Lo stesso progesterone naturale è oggi disponibile, però, anche in crema, suppositori vaginali o gel, forma che garantisce un ottimo effetto protettivo endometriale a basse dosi.

Per quanto riguarda i progestinici di sintesi si assiste ad una continua ricerca, come già ricordato, di formulazioni con maggiore neutralità metabolica e minori effetti collaterali, che mantengano la stessa efficacia dei preparati attuali nei confronti della proliferazione endometriale estrogeno-indotta. Essendo quest'ultima garantita da un'azione prevalentemente "locale" si spiegano i tentativi attuali di proporre dei preparati progestinici a rilascio intrauterino o vaginale, tali da ridurre i livelli plasmatici, minimizzando gli effetti collaterali. In quest'ottica si inquadra il dispositivo intrauterino medicato (LNG-IUD) Mirena, da poco disponibile in Italia, capace di rilasciare in cavità uterina circa 20 μg di levonorgestrel ogni giorno.

Le via transdermica, invece, è disponibile per il noretisterone acetato e, recentemente, per il Levonorgestrel.

Modalità di associazione

Dopo aver inquadrato la singola paziente da un punto di vista endocrino-metabolico ed aver scelto il tipo di estrogeno e di progestinico più adatti, nonché la via di somministrazione migliore (secondo i criteri illustrati nel relativo paragrafo), si procede a scegliere la modalità di associazione che meglio si adatta al singolo caso.

La terapia sostitutiva può essere ciclica o continuativa, sequenziale o combinata (Tab. 6.8, 6.9, 6.10, 6.11).

Si parla di estrogenoterapia ciclica quando ogni ventuno giorni di terapia viene osservata una pausa di sette giorni, durante la quale si verifica solitamente una perdita ematica simil-mestruale. La terapia continuativa non prevede, invece, alcuna interruzione periodica e la perdita ematica simil-mestruale, pur presente all'inizio, tende ad attenuarsi fino a scomparire del tutto nel tempo (a causa di una progressiva atrofizzazione dell'endometrio). E' difficile dire quale delle due modalità è migliore in senso assoluto: ognuna di esse presenta caratteristiche proprie, pregi e difetti da conoscere al fine di operare la scelta più adeguata al singolo caso. La terapia sequenziale continuativa è stata introdotta più di recente per la crescente richiesta da parte

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
E	E	E	E	E	E	E
8	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
E	E	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
15	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
22	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
pausa ——————————————————————————————>						

Tabella 6.8. Terapia sostitutiva estroprogestinica sequenziale ciclica.

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
E	E	E	E	E	E	E
8	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
E	E	E	E	E	E	E
15	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**
E	E	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
22	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P

Tabella 6.9. Terapia sostitutiva estroprogestinica sequenziale continuativa.

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
8	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
15	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
22	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P

Tabella 6.10. Terapia sostitutiva estroprogestinica combinata continuativa.

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
8	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
15	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**
E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P	E + P
22	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
pausa ——————————————————————————————>						

Tabella 6.11. Terapia sostitutiva estroprogestinica combinata ciclica.

delle pazienti di evitare la perdita ematica mensile o per le pazienti che, durante la pausa, lamentano una ripresa della sintomatologia neurovegetativa. L'inconveniente maggiore della terapia continuativa è la possibile comparsa di un sanguinamento "da rottura" nei primi sei mesi di utilizzo. Tale sanguinamento ha una comparsa imprevedibile, oltre che una durata ed una quantità estremamente variabili (può essere anche prolungato nel tempo). Sembra, comunque, che tale problema sia di portata notevolmente ridotta quando la terapia sostitutiva viene iniziata dopo diversi mesi dalla menopausa o dopo un periodo di terapia ciclica.

Lo schema sequenziale ciclico è senza dubbio uno dei più utilizzati in Italia e, quindi, uno dei più studiati per quanto riguarda efficacia e sicurezza. Esso è caratterizzato da un sanguinamento simil-mestruale (*withdrawal bleeding*) che deve verificarsi tra i due giorni che seguono l'interruzione della terapia ed i primi due giorni del ciclo successivo. Tale sanguinamento è più abbondante nei soggetti più giovani, mentre è tendenzialmente scarso nelle donne più anziane.

In merito alle modalità con cui il progestinico può essere associato all'estrogeno, si distinguono terapie sequenziali e terapie combinate. Nelle prime il progestinico viene somministrato per 10-12 giorni per ogni ciclo di estrogenoterapia (all'inizio di quest'ultima - terapia sequenziale inversa - od alla fine - terapia sequenziale vera e propria). Nella terapia combinata l'estrogeno ed il progestinico vengono quotidianamente associati per tutta la durata del ciclo di terapia. Gli schemi di terapia sostitutiva che prevedono la somministrazione ciclica trimestrale del progestinico necessitano di uno stretto *follow-up* endometriale.

Non è possibile dire, tra tutte queste modalità, quale sia la migliore in senso assoluto. La scelta deve, infatti, essere operata caso per caso in base ai parametri metabolici ottenuti, alla accettazione della perdita simil-mestruale da parte della paziente, all'impatto della terapia sul quadro clinico climaterico. Molto seguite in Italia sono le terapie sequenziali, anche se negli ultimi mesi, sulla scia di quanto succede negli Stati Uniti, le terapia combinate (soprattutto quella continuativa) trovano sempre più spazio.

Negli ultimi anni sono comparse in commercio associazioni estroprogestiniche orali combinate o sequenziali, cicliche o continuative, allo scopo di rendere più agevole l'effettuazione della terapia da parte della paziente. Le caratteristiche farmacologiche di ogni singola associazione, il tipo di associazione e le modalità di assunzione sono illustrate nella tabella 6.12.

SEQUENZIALE			COMBINATA
Continuativa	**Ciclica**	**Trifasica**	**Continuativa**
Femoston Nuvelle Premelle S Prempak	Climen Filena	Trisequens Trisequens forte	Kliogest Premelle C

Tabella 6.12 . Formulazioni estroprogestiniche disponibili in commercio per la HRT.

CLIMEN 11 cpr.: estradiolo valerato 2 mg
10 cpr.: estradiolo valerato 2 mg / ciproterone acetato 1 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno dal 5° al 25° giorno del ciclo. Successivamente una pausa di sette giorni prima di iniziare la confezione successiva. Potendo in questi casi la donna essere ancora fertile, in caso di mancato sanguinamento pseudo-mestruale nel periodo di pausa, la confezione successiva va iniziata dopo aver escluso una gravidanza in atto.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventuno giorni. Successivamente una pausa di sette giorni prima di iniziare la confezione successiva.

FEMOSTON 2/10 14 cpr.: estradiolo valerato 2 mg
14 cpr.: estradiolo valerato 2 mg / diidrogesterone 10 mg

FEMOSTON 2/20 14 cpr.: estradiolo valerato 2mg
14 cpr.: estradiolo valerato 2 mg / diidrogesterone 20 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno a partire dal 1° giorno del ciclo per ventotto giorni. La confezione successiva va iniziata subito, senza osservare alcuna pausa. Il sanguinamento pseudo-mestruale si verifica di norma tra gli ultimi giorni di un ciclo di terapia ed i primi di quello successivo.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventotto giorni iniziando da un giorno qualsiasi. La confezione successiva va iniziata senza osservare alcuna pausa.

FILENA	11 cpr.: estradiolo valerato 2 mg 10 cpr.: estradiolo valerato 2 mg / MAP 10 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno dal 5° al 25° giorno del ciclo. Successivamente una pausa di sette giorni prima di iniziare la confezione successiva. Potendo in questi casi la donna essere ancora fertile, in caso di mancato sanguinamento pseudo-mestruale nel periodo di pausa, la confezione successiva va iniziata dopo aver escluso una gravidanza in atto.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventuno giorni. Successivamente una pausa di sette giorni prima di iniziare la confezione successiva.

KLIOGEST	28 cpr.: estradiolo 2 mg/ noretisterone 1 mg

Modalità di assunzione

Il trattamento con Kliogest dovrebbe essere iniziato almeno un anno dopo l'ultima mestruazione. Una compressa al giorno senza interruzione tra una confezione e l'altra.

NUVELLE	16 cpr.: estradiolo valerato 2 mg 12 cpr.: estradiolo valerato 2 mg/levonorgestrel 0.075 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno a partire dal 5° giorno del ciclo per ventotto giorni. La confezione successiva va iniziata subito, senza osservare alcuna pausa. Il sanguinamento pseudo-mestruale si verifica di norma tra gli ultimi giorni di un ciclo di terapia ed i primi di quello successivo.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventotto giorni iniziando da un giorno qualsiasi. La confezione successiva va iniziata senza osservare alcuna pausa.

PREMELLE C 2.5	28 cpr.: ECE 0.625 mg / MAP 2.5 mg

PREMELLE C 5	28 cpr.: ECE 0.625 mg / MAP 5 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno dal 1° giorno del ciclo per ventotto giorni. Non si osserva alcuna pausa tra una confezione e quella successiva.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventotto giorni iniziando da un giorno qualsiasi. La confezione successiva va iniziata senza osservare alcuna pausa.

PREMELLE S	14 cpr.: estrogeni equini coniugati (ECE) 0.625 mg 14 cpr.: ECE 0.625 mg / MAP 5 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno dal 1° giorno del ciclo per ventotto giorni. Non si osserva alcuna pausa tra una confezione e quella successiva.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventotto giorni iniziando da un giorno qualsiasi. La confezione successiva va iniziata senza osservare alcuna pausa.

PREMPAK 14 cpr.: ECE 0.625 mg o 1.25 mg
14 cpr.: ECE 0.625 mg o
1.25 mg / Medrogestone 5 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno dal 1° giorno del ciclo per ventotto giorni. Non si osserva alcuna pausa tra una confezione e quella successiva.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno per ventotto giorni iniziando da un giorno qualsiasi. La confezione successiva va iniziata senza osservare alcuna pausa.

TRISEQUENS 12 cpr.: estradiolo 2 mg
10 cpr.: estradiolo 2 mg / noretisterone 1 mg
6 cpr.: estradiolo 1 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno a partire dal 5° giorno del ciclo per ventotto giorni seguendo l'ordine indicato nella confezione. Il ciclo successivo va iniziato senza osservarwe alcuna pausa.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno, iniziando un giorno qualsiasi, per ventotto giorni, seguendo l'ordine indicato nella confezione. Il ciclo successivo va iniziato senza osservare alcuna pausa.

TRISEQUENS FORTE 12 cpr.: estradiolo 4 mg
10 cpr.: estradiolo 4 mg / noretisterone 1 mg
6 cpr.: estradiolo 1 mg

Modalità di assunzione

In presenza di ciclo mestruale: una compressa al giorno a partire dal 5° giorno del ciclo per ventotto giorni seguendo l'ordine indicato nella confezione. Il ciclo successivo va iniziato senza osservare alcuna pausa.

In assenza di mestruazioni: una compressa al giorno, iniziando un giorno qualsiasi, per ventotto giorni, seguendo l'ordine indicato nella confezione. Il ciclo successivo va iniziato senza osservare alcuna pausa.

Quando iniziare?

E' ormai indiscutibile che il periodo migliore per iniziare una terapia ormonale sostitutiva è la perimenopausa o la postmenopausa entro un anno dall'ultima mestruazione, allo scopo di prevenire la "fase accelerata" di perdita ossea.

Quando la terapia sostitutiva viene iniziata in premenopausa è generalmente più difficile ottenere effetti terapeutici stabili ed adeguati, a causa della presenza di una secrezione ormonale endogena residua (che non viene soppressa dalla HRT alle dosi convenzionali).

Oggi, tuttavia, si tende a consigliare la terapia sostitutiva anche dopo molti anni dall'ultima mestruazione. Ciò accade soprattutto per quelle pazienti che presentano una osteoporosi in atto o severi segni della carenza estrogenica. In questi casi si consigliano schemi combinati e basse dosi di estrogeni da aumentare progressivamente. E' frequente, infatti, in queste pazienti, la comparsa di segni di sovradosaggio estrogenico come tensione mammaria, edemi, crampi agli arti inferiori.

Effetti collaterali

Una minima percentuale di pazienti in terapia sostitutiva orale sviluppa effetti collaterali di tipo gastrointestinale quali nausea e dispepsia. Tali sintomi sono più evidenti in pazienti con malattie gastroenteriche croniche e possono spesso essere controllati assumendo l'estrogeno durante o subito dopo il pasto.

La via di somministrazione transdermica può associarsi a fenomeni di irritazione e sensibilizzazione locali nella sede di applicazione del cerotto. Tali problemi sono peraltro divenuti poco frequenti con l'introduzione in commercio dei sistemi transdermici di ultima generazione.

Effetti collaterali da eccesso di estrogeni si possono verificare di frequente in due particolari casi:

a) quando la HRT viene effettuata in premenopausa, in presenza, cioè, di una residua secrezione steroidea gonadica (ricordiamo che gli estrogeni esogeni alle dosi abituali non sopprimono l'attività ovarica).

b) quando la HRT viene iniziata a distanza di 5-6 anni dall'ultima mestruazione.

Spesso, però, eventuali effetti collaterali della HRT dipendono dalla componente progestinica. Come già ricordato, si tratta frequentemente di effetti transitori da ipersensibilità individuale verso un particolare tipo di progestinico. In questi casi è sufficiente cambiare il tipo di progestinico utilizzato. La

scelta, comunque, pende spesso a favore dei progestinici di ultima generazione (soprattutto il nomegestrolo acetato), che esercitano un trascurabile impatto metabolico, e delle dosi minime sufficienti a garantire una protezione endometriale.

Per molti dei disturbi lamentati dalle pazienti è difficilmente controllabile una relazione causale precisa con l'ormonoterapia. In alcuni casi i disturbi sono dose-correlati; in altri, nonostante il progestinico venga ridotto nel dosaggio o nella durata di somministrazione, tendono comunque a persistere.

Controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva

La terapia ormonale sostitutiva è stata a lungo osteggiata tanto dall'opinione pubblica, quanto dai medici non specialisti, per i dubbi riguardanti la sua innocuità, soprattutto in relazione all'azione carcinogenetica esercitata dagli estrogeni a livello endometriale.

La *I conferenza Nazionale di Consensus sulla Menopausa* (1996) ha finalmente codificato tutte quelle condizioni in cui la HRT è controindicata in maniera assoluta (Tab. 6.13) o è fortemente sconsigliata (Tab. 6.14). In questi ultimi

Perdite ematiche genitali atipiche di natura non diagnosticata
Adenocarcinoma endometriale in atto
Carcinoma mammario in atto o dopo intervento per stadio > T1 M0 N0
Flebiti e tromboflebiti acute o recenti
Epatiti ed epatopatie acute, croniche e persistenti
Esame pelvico con sospetto di patologia annessiale

Tabella 6.13. Controindicazioni assolute alla HRT.

Carcinoma mammario dopo intervento per stadio < T1 M0 N0
Carcinoma endometriale I stadio dopo chirurgia adeguata
Endometriosi intestinale, o del setto vagino-rettale, o con residuo dopo terapia
Fibromi multipli o fibroma di diametro > 5 cm, anche se asintomatico
Ipertensione arteriosa non investigata
Flebiti gravi pregresse
Colelitiasi anche asintomatiche
Storia di tromboembolie pregresse
Otosclerosi
Ipertrigliceridemia (> 400 mg / dl), limitatamente all'uso di estrogeni orali

Tabella 6.14. Condizioni per le quali non vi è consenso unanime alla HRT.

casi, la terapia ormonale sostitutiva può essere suggerita solo a completamento di una accurata valutazione clinica, laboratoristica e strumentale della paziente in oggetto e con un monitoraggio intensivo per tutto il corso del trattamento.

In tutti i casi di sanguinamento genitale da causa non identificata, la HRT va procrastinata nel tentativo di raggiungere al più presto una diagnosi definitiva, affinché un trattamento intempestivo od inopportuno non acceleri un eventuale processo patologico coesistente. Allo stesso modo la HRT va assolutamente evitata in caso di sospetta patologia annessiale, anche se, nonostante la sicura presenza di recettori estrogenici in diversi tipi istologici di tumore ovarico, non è mai stata dimostrata una influenza sul loro sviluppo da parte degli estrogeni. Per questo motivo un pregresso carcinoma ovarico non è una controindicazione all'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva, soprattutto se si considera che questo tipo di cancro spesso costringe ad una castrazione chirurgica precoce.

La terapia ormonale sostitutiva è anche controindicata in caso di gravidanza in atto, evento che paradossalmente non è rarissimo in perimenopausa, momento in cui si tende ad abbandonare ogni mezzo di controllo della fertilità. Una gravidanza può verificarsi anche in corso di HRT, visto che alle dosi abitualmente utilizzate in questo tipo di terapia, le associazioni estroprogestiniche non sono in grado di sopprimere l'ovulazione. In questi casi, agli eventuali problemi connessi ad una gravidanza in età avanzata, si aggiunge il dubbio che la HRT possa interferire con lo sviluppo fetale (cosa che peraltro sembra improbabile).

La terapia ormonale sostitutiva è ovviamente controindicata in maniera assoluta in presenza di tumori estrogeno-sensibili, come il carcinoma endometriale e quello mammario, in atto o pregressi.

Oggi numerosi Studi (Creasman 1991, Lee 1990, Baker 1990) azzardano la possibilità di una terapia sostitutiva in pazienti isteroannessiectomizzate per carcinoma endometriale al I stadio senza rischio di recidiva. Si sta inoltre studiando la possibilità di HRT in pazienti con pregresso carcinoma endometriale *high-risk* e negatività dei recettori ormonali.

Recentemente diversi Autori hanno azzardato l'ipotesi di una HRT anche in pazienti con carcinoma della mammella, sostenendo che essa è in grado di offrire una qualità di vita notevolmente superiore senza modificare sensibilmente la prognosi. In passato si riteneva che il carcinoma della mammella fosse una malattia progressiva a diffusione prima locale e successivamente sistemica. Oggi questa ipotesi è stata rivista e si crede che la diffusione locale e quella sistemica avvengano contemporaneamente. Questo significa che, anche in casi di tumori di limitate dimensioni, potrebbero esistere delle micrometastasi occulte riattivabili con lo stimolo ormonale. L'estrogenoterapia potrebbe, inoltre, stimolare lo sviluppo di un tumore nella mammella controlaterale.

Le tromboflebiti acute o recenti sconsigliano decisamente una terapia ormonale sostitutiva. Con la dovuta prudenza e dopo aver sottoposto la paziente ad una serie di esami tesi ad individuare una eventuale tendenza trombofilica (proteina C, proteina S, antitrombina III) la HRT può essere suggerita anche a pazienti con storia di trombosi venose profonde secondarie a traumi o a immobilizzazioni prolungate. E' importante tenere presente, in questi casi, che, indipendentemente dalla terapia sostitutiva, ogni donna con storia di DVT (*Deep Venous Thromboembolism*) presenta un elevato rischio di recidiva.

La terapia ormonale sostitutiva deve essere sicuramente sconsigliata a tutte le pazienti portatrici di una patologia epatica acuta o cronica in forma attiva, allo scopo di evitare un pericoloso sovraccarico metabolico al fegato, organo in cui preferenzialmente avviene la degradazione degli estrogeni. In caso di pazienti con storia di epatopatie acute e subacute, in cui però i *tests* di funzionalità siano tornati nel *range* fisiologico, così come in alcune forme di ittero "benigno" (ad esempio la S. di Gilbert), la HRT non presenta controindicazioni.

Le pazienti affette da endometriosi vanno attentamente valutate prima di essere sottoposte ad eventuali trattamenti ormonali. Nonostante la sua estrogeno-sensibilità e la possibilità, quindi, che essa venga riattivata dalla HRT, va infatti considerato che non tutte le localizzazioni della malattia presentano un quadro clinico sovrapponibile e caratterizzato dalla medesima gravità. Quando esiste il sospetto che la chirurgia non sia stata radicale o in caso di localizzazioni particolari (setto vagino-rettale, intestino, polmone) la terapia ormonale va evitata. In casi, invece, di endometriosi minima (stadio I) a localizzazione tipica od in caso di chirurgia radicale non esistono rischi particolari, considerando anche che spesso si tratta di pazienti andate incontro a menopausa precoce.

Anche la fibromiomatosi uterina si colloca tra le patologie estrogeno-sensibili più comuni e, pertanto, spesso ci si confronta, in questi casi, con l'opportunità di consigliare o meno un trattamento sostitutivo. Riteniamo che questo debba essere evitato in caso di fibromi > 5 cm di diametro o a localizzazioni sottomucose, che spesso si associano a copiose emorragie da sospensione. Piccoli fibromi o miomatosi multiple asintomatiche non sembrano rappresentare un ostacolo alla prescrizione della HRT, anche se, in questi casi, è sempre consigliabile un controllo nel tempo delle dimensioni della neoformazione.

L'ipertensione arteriosa essenziale in buon controllo farmacologico non è una controindicazione alla HRT. Alcuni Autori considerano più opportuna, nelle pazienti affette, una estrogenoterapia transdermica che, priva del "*first pass effect*", non eserciterebbe alcuna azione sul sistema renina-angiotensina.

Similmente il diabete non controindica la HRT anche se le ben note azioni sul metabolismo glicidico esercitate tanto dagli estrogeni quanto dai progestinici costringono spesso ad una correzione della terapia.

Quantomeno curioso è il fatto che la terapia sostitutiva sia fortemente sconsigliata in caso di otosclerosi. In realtà, mancando studi affidabili sull'argomento, le uniche informazioni che abbiamo sono di carattere aneddotico e si riferiscono per lo più all'osservazione che tale patologia peggiora sensibilmente in gravidanza, quando, come è ben noto, esiste una massiccia produzione estrogenica.

Criteri di inquadramento clinico-biologico della paziente candidata a TOS. Tempi e modo del monitoraggio

Risulta difficile suggerire un protocollo di comportamento condivisibile in tutte le occasioni, visto che spesso gli esami consigliati dal ginecologo risultano poco utili dal punto di vista clinico, pur rendendosi necessari per una adeguata copertura medico-legale. Per questo motivo proponiamo il protocollo seguito presso il nostro Centro di Prevenzione e Terapia dei disturbi della menopausa, considerandolo completo da un punto di vista clinico-laboratoristico-strumentale ma consapevoli della sua criticabilità in termini di spesa sanitaria.

All'atto della prima visita suggeriamo:

- Colloquio preliminare con la paziente circa le motivazioni che l'hanno indotta a rivolgersi ad un Centro specializzato sui disturbi della Menopausa.
- Esame clinico con misurazione della PA. Valutazione del peso e dell'altezza con calcolo del BMI (Body Mass Index).
- Questionario per la autovalutazione della sintomatologia (viene utilizzata la scala di Kupperman)
- Visita ginecologica con Pap-test, visita senologica
- Richiesta eventuale di altre consulenze specialistiche per pazienti che richiedono una valutazione più approfondita o un programma dietetico e/o fisico.
- Esami ematochimici di *routine* (eventuali altri esami potranno essere suggeriti sulla base dell'esame clinico o per eventuali specifici sospetti). Gli esami ormonali non sono necessari per la diagnosi di menopausa in presenza di sintomi tipici o di una amenorrea di durata superiore ai sei mesi. Tra gli esami ematochimici consigliamo gli indici di funzionalità epatica (la terapia sostitutiva è controindicata in presenza di epatopatie, spesso misconosciute), un profilo lipoproteico completo ed una valutazione base dell'attività emocoagulativa.

- Biopsia endometriale o ecografia pelvica transvaginale con valutazione dello spessore della rima endometriale (valore *cut-off:* 4-5 mm).
- Mammografia

Per il monitoraggio delle pazienti in terapia ormonale sostitutiva si consiglia un primo appuntamento a sei mesi di distanza dalla prima visita e successivamente controlli a decorrenza annuale. Fondamentale è la **valutazione clinica dell'efficacia del trattamento** (se all'inizio la valutazione è stata fatta con la scala di Kupperman, si valutano eventuali peggioramenti o miglioramenti della sintomatologia in base al nuovo punteggio). In caso di peggioramento della sintomatologia va sempre considerata la possibilità che l'assunzione contemporanea di altri farmaci (alcuni antibiotici, barbiturici) possa interferire con il metabolismo degli estrogeni. In alcuni casi, per fortuna rari con le vie di somministrazione usualmente utilizzate in Italia (ma più frequenti con gli impianti sottocutanei di estradiolo), si può osservare il curioso fenomeno della tachifilassi che causa nella paziente una richiesta di dosi progressivamente crescenti di estrogeni. Esso consiste in una ripresa della sintomatologia appena il livello ematico degli estrogeni, dopo un picco iniziale, raggiunge uno *steady state* più basso. Il progressivo aumento delle dosi richiesto della paziente si associa ad una paradossale coesistenza di persistenza della sintomatologia e segni di sovradosaggio estrogenico (Tab. 6.15). In questi casi, è consigliabile interrompere il trattamento.

All'atto del primo controllo di estrema importanza è anche la valutazione della quantità e della qualità dell'emorragia da sospensione, nonché dei suoi tempi di insorgenza:
- l'emorragia da sospensione si verificherà solo se è l'estrogeno ha prodotto una adeguata stimolazione endometriale e se il progestinico è stato somministrato ad un dosaggio adeguato e per un tempo sufficientemente lungo. Una emorragia più abbondante e più dolorosa di una normale mestruazione viene definita *anomala* e deve consigliare una correzione dei dosaggi e dei tempi della terapia.

Tensione mammaria (con sensibilità a livello dei capezzoli)
Crampi agli arti inferiori (problemi di diagnosi diff. con DVT)
Edemi nelle acrosedi
Aumento ponderale

Tabella 6.15. Segni di sovradosaggio estrogenico.

- l'emorragia da sospensione è tempestiva quando si verifica alla fine della supplementazione progestinica o poco prima (in caso di estrogenoterapia transdermica). Una emorragia intempestiva è definita *sanguinamento da rottura* e può dipendere tanto da una non corretta effettuazione della terapia da parte della paziente quanto da un alterato metabolismo estrogenico (ad esempio dovuto alla contemporanea assunzione di altri farmaci).

La ripetizione degli esami laboratoristici e strumentali va consigliata annualmente. La mammografia va ripetuta ogni due anni anche se in pazienti con storia familiare positiva o lesioni preneoplastiche (iperplasia duttale o lobulare) è consigliato un controllo annuale. La biopsia endometriale non sembra necessaria per terapie estrogeniche bilanciate ma nel nostro protocollo è previsto come controllo endometriale annuale in alternanza con la ecografia transvaginale. In quest'ultimo caso i valori *cut-off* di spessore della rima endometriale sono di 4-7 mm per una HRT di tipo sequenziale e di 3-5 mm per una HRT di tipo combinato (considerato il maggior effetto soppressivo endometriale).

HRT e cancro

La *paura del cancro* è senza dubbio ancora oggi il più importante fattore negativo ad influenzare la scelta di una terapia ormonale sostitutiva. Ciò appare il frutto di una diffusa disinformazione correlata ad una Letteratura che per anni ha stigmatizzato presunte relazioni causali tra ormoni riproduttivi e cancro. Sembrano, a tal proposito necessarie alcune puntualizzazioni allo scopo di riportare il problema ad una dimensione più vicina alla realtà.

Non esiste alcuna relazione causale tra HRT e tumori extragenitali, se si esclude una possibile presunta associazione con il meningioma, in cui sono stati evidenziati recettori per il progesterone. In diversi Studi è, invece, riportata una diminuzione dell'incidenza e della mortalità per cancro del colon nelle pazienti sotto trattamento sostitutivo.

Per quanto riguarda i tumori genitali, sembra che la nostra attenzione debba concentrarsi sul carcinoma mammario e su quello endometriale, visto che nessuno Studio ha mai evidenziato alcuna relazione tra HRT e tumori derivanti dagli altri organi dell'apparato genitale femminile.

La relazione causale esistente tra estrogenoterapia e carcinoma endometriale è ormai precisa e ben documentata. Tale rischio si riferisce ovviamente alla cosiddetta terapia *non bilanciata* e può essere aumentato fino ad otto volte per pazienti sottoposte a lunghi periodi di estrogenoterapia (senza, peraltro, diminuire subito dopo la sospensione del trattamento - *effetto di*

riporto). E' ben noto, comunque, che l'aggiunta di un progestinico per 10-12 giorni è in grado di annullare completamente questo effetto.

Il discorso diventa, invece, estremamente più complesso quando si parla di tumore della mammella. Innumerevoli Studi hanno tentato di dimostrare una relazione causale tra HRT e carcinoma mammario presentando, però, spesso una serie di incongruenze e di evidenti disomogeneità. Il carcinoma della mammella negli USA è il primo cancro per incidenza (32%) nel sesso femminile ed il secondo per mortalità (18%) dopo quello polmonare. Secondo i dati recentemente pubblicati (1992) dal Centro Epidemiologico Americano, considerando un'aspettativa media di vita di 85 anni, una donna su nove svilupperà un cancro mammario nel corso della propria vita. L'incidenza media del carcinoma mammario nei Paesi industrializzati è di 1 su 10-12 donne.

Data la frequenza e l'impatto sociale di tale patologia, è ovvio che grande attenzione è stata dedicata alle presunte relazioni causali con la terapia sostitutiva.

Mentre è ben noto l'effetto mitotico esercitato dagli estrogeni (esogeni ed endogeni) sulla mammella (come risulta anche dal semplice esame dei fattori di rischio per carcinoma mammario), non è altrettanto chiaro il ruolo esercitato dai progestinici. Alcuni Autori attribuiscono a questi ultimi il medesimo effetto protettivo esercitato a livello endometriale: *down regulation* recettoriale per gli estrogeno-recettori, stimolazione della produzione di enzimi (estradiolo deidrogenasi) che metabolizzano l'estradiolo. Altri Autori, invece, credono che l'associazione estrogeni-progestinici abbia un peggiore impatto mammario rispetto alla sola estrogenoterapia sulla base dell'osservazione che l'attività mitotica delle cellule mammarie è massima in fase luteinica (quando, come è ben noto, vi è massiva secrezione di progesterone).

I dati presenti in Letteratura, quindi, sono tanto numerosi quanto discordanti. Mentre, infatti, in alcuni Studi è riportato un aumento dell'incidenza del carcinoma mammario nelle pazienti in terapia sostitutiva (aumento correlato alla durata della terapia stessa e che cessa immediatamente alla sospensione della stessa), in molti altri questa relazione non è confermata. Uno degli Studi a cui si fa maggiormente riferimento, credibile per il tipo di analisi e per il grande numero di soggetti reclutati, è il Nurses' Health Study del 1992. Tale Studio riferisce un rischio relativo di 1.33 per le donne in attuale utilizzo di HRT (*current users*), mentre non dimostra alcun aumento del rischio nelle donne che ne avevano fatto uso nel passato.

Allo scopo di limitare le evidenti incongruenze in parte riferibili alle difformità nelle modalità di esecuzione degli Studi, alla selezione della popolazione e persino al tipo di estrogeno e progestinico utilizzato, sono state effettuate delle meta-analisi. Si tratta di procedure statistiche in cui molti Studi relativi allo stesso argomento vengono sottoposti ad una rigorosa analisi, allo scopo di conferire loro una significatività dal punto di vista statistico che

mancherebbe se essi fossero considerati singolarmente. Le due più significative meta-analisi sono quelle pubblicate dai *Centers for Diseases Control and Prevention* del 1991 e quella del *Nurses Health Study* del 1993. In ambedue i casi è dimostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario per le *current users* che fanno uso di HRT da più di 10 anni; non sarebbe, invece, aumentato il rischio per le *past users*. A tutt'oggi, comunque, nessuno ha potuto dimostrare un aumento del rischio di carcinoma mammario nelle pazienti che hanno fatto uso di terapia sostitutiva per un periodo di tempo inferiore ai cinque anni. Anche le meta-analisi non possono, però, e non devono essere interpretate come verità inconfutabili.

Il ruolo del medico diventa a questo punto determinante quando il suo comportamento è misurato e guidato dal buon senso. Il rapporto tra HRT e cancro della mammella, quantunque impreciso e non dimostrato da tutti gli Studi, non può essere taciuto se si vuole offrire alla donna la possibilità di una scelta serena ed informata. D'altro canto, un rapporto tra i rischi (possibili) e gli enormi benefici determinati dalla terapia ormonale sostitutiva pende grandemente a favore di questi ultimi. Solo una consulenza informata da parte del medico, e non il consiglio di un'amica o una chiacchiera di salotto, renderà raggiungibile l'obiettivo più ambito: quello di una scelta serena e consapevole da parte della paziente.

Capitolo 7: la terapia dell'osteoporosi postmenopausale

Generalità

L'osteoporosi conclamata si accompagna ad alterazioni della microarchitettura ossea (interruzioni e/o perdita di trabecole) che sono di fatto irreversibili (Fig. 7.1). Con la terapia farmacologica, infatti, è possibile incrementare la densità e la massa ossea, ma non si può raggiungere una completa ricostruzione di questi fini aspetti strutturali. Ciò comporta una perdita dell'elasticità e della resistenza del tessuto osseo.

La prevenzione risulta pertanto il miglior modo per affrontare il problema osteoporosi, non esistendo a tutt'oggi concrete possibilità di restituire una buona qualità allo scheletro osteoporotico.

Scopo principale della terapia farmacologica dell'osteoporosi è quello di prevenire la perdita di massa ossea e di impedire o procrastinare nel tempo l'evoluzione verso un ineluttabile aumento del rischio di fratture.

I farmaci attualmente (Tab. 7.1) disponibili per il trattamento dell'osteoporosi possono essere divisi in base al meccanismo di azione in inibenti il riassorbimento osseo, stimolanti la neoformazione ossea o capaci di entrambe le azioni.

1) INIBENTI IL RIASSORBIMENTO OSSEO
- Estrogeni, progestinici,
- Tibolone
- SERMs: modulatori selettivi dei recettori estrogenici (tamoxifene, raloxifene)
- Calcitonina
- Bisfosfonati (etidronato, clodronato, pamidronato, tiludronato, alendronato)
- Calcio
2) STIMOLANTI LA NEOFORMAZIONE OSSEA
- Fluoruri
- Paratormone
3) CON ENTRAMBI I MECCANISMI D'AZIONE
- Vitamina D e suoi derivati
- Anabolizzanti (stanazolo, oxandrolone, nandrolone)
- Ipriflavone

Tabella 7.1. Farmaci disponibili per la terapia dell'osteoporosi.

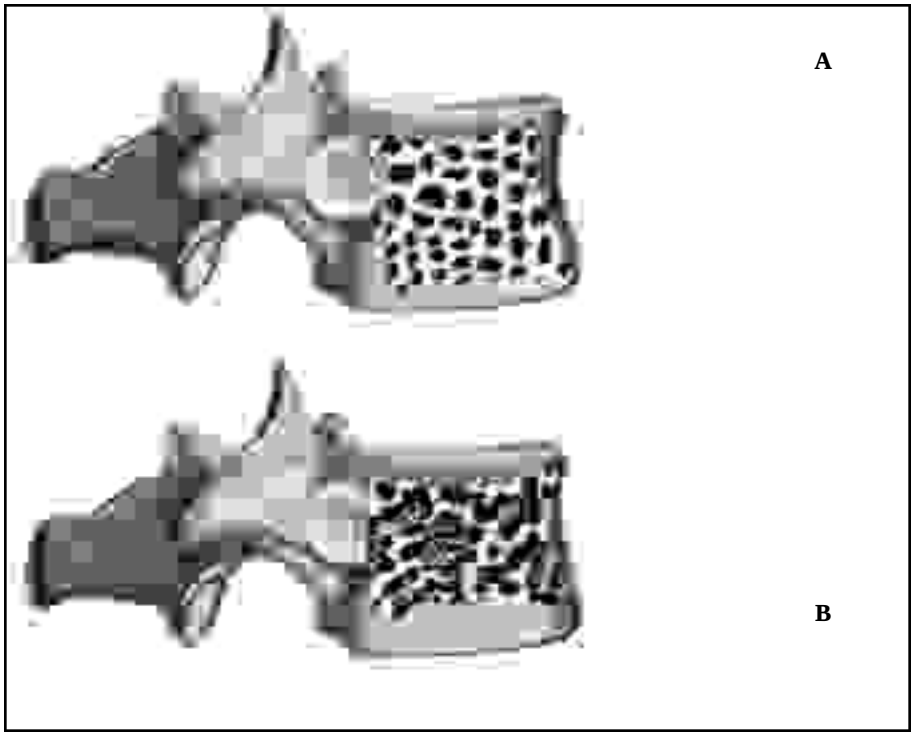


Figura 7.1. Illustrazione schematica della morfologia ossea in paziente con densità ossea normale (A) e ridotta (B).

Terapia ormonale sostitutiva

La terapia ormonale sostitutiva (vedi Capitolo 6) è il trattamento di prima scelta per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi postmenopausale in quanto, se sufficientemente protratta, conserva la massa ossea e riduce di conseguenza il rischio di fratture. Essa deve essere associata ad un'adeguata supplementazione di Calcio (500-1000 mg / die), qualora la dieta ne risulti carente.

La terapia ormonale sostitutiva mantiene la sua efficacia durante tutto il periodo del trattamento anche se, all'interruzione dello stesso, la massa ossea viene perduta con la stessa velocità prevista in una donna di età pari a quella della paziente considerata. In caso di osteoporosi conclamata grave la terapia sostitutiva può essere eventualmente associata ad altre terapie mirate.

Quando non è possibile instaurare una terapia sostitutiva a causa di controindicazioni, o perché la donna non l'accetta o, infine, se l'intervento preventivo deve protrarsi oltre i 10 anni, possiamo avvalerci di farmaci alternativi.

Tibolone

Il tibolone è un farmaco steroideo dotato sia di attività estrogenica, che progestinica e debolmente androgenica.

La somministrazione in unica dose giornaliera di 2.5 mg non induce proliferazione dell'endometrio e sembra garantire una discreta attività antiosteopenizzante

Modulatori selettivi dei recettori estrogenici - SERMs (*Selective Estrogen Recptor Modulators*)

I modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs) sono farmaci di ultimissima generazione, capaci di agire come agonisti degli estrogeni soltanto su alcuni tessuti, mentre in altri distretti essi mostrano qualità estrogeno-antagoniste. Il capostipite di questa categoria di farmaci è il tamoxifene, in uso da diversi anni nella terapia adiuvante del carcinoma della mammella. Il tamoxifene consente, nelle forme dotate di recettori estrogenici, di ottenere una consistente riduzione delle recidive e dell'insorgenza di tumore nella mammella controlaterale. L'utilizzo di tale farmaco è tuttavia condizionato dalla sua azione estrogeno agonista a livello uterino. Numerosi Studi hanno infatti dimostrato come nelle pazienti che hanno fatto uso di tamoxifene per diversi anni, con una precisa relazione rispetto alla durata di esposizione ed al dosaggio complessivo del farmaco, sia registrabile una elevata incidenza di lesioni proliferative endometriali focali o diffuse come polipi, quadri di iperplasia e cancro.

Si comprende, pertanto, come lo sviluppo di nuovi principi attivi, dotati degli stessi effetti positivi degli estrogeni a livello osseo, metabolico e cardiovascolare ma privi degli effetti negativi sull'utero e di effetti proliferativi sulla mammella, abbia destato immediato interesse da parte della Comunità Scientifica Internazionale. La prima molecola studiata, di imminente introduzione sul mercato italiano, è il raloxifene. Questo farmaco, già approvato dall'americana FDA (*Food & Drug Administration*) sarebbe capace di influenzare positivamente il metabolismo lipidico e di esercitare una notevole azione osteotrofica. Alcuni recenti Studi segnalano anche, analogamente a quanto esercitato dal tamoxifene, un ruolo protettivo nei confronti del carcinoma mammario.

Altri nuovi SERMs sono in via di sperimentazione come l'Idoxifene, il Droloxifene ed il Toremifene.

Per le loro caratteristiche i SERMs si propongono come interessante scelta nella terapia delle problematiche menopausali, in special modo, nei confronti dell'osteoporosi e delle alterazioni metaboliche. Il limite di tali formulazioni è, ovviamente, dato dalla limitata efficacia terapeutica nei confronti dei disturbi neurovegetativi menopausali, in special modo le vampate di calore, che rappresentano non di rado il principale motivo che induce la paziente a chiedere una consulenza medica.

Bifosfonati

Ampiamente utilizzati nella terapia dell'osteoporosi sono oggi i bifosfonati, farmaci capaci di ridurre il riassorbimento osseo, bloccando la differenziazione, il reclutamento e la funzione degli osteoclasti e stimolando gli osteoblasti.

Essi agiscono legandosi ai cristalli di idrossiapatite, in particolare l'alendronato si localizza nelle aree in cui la matrice ossea non è rivestita dalla barriera cellulare (*lining cells*) e proteica (*cement line*), cioè nella zona di più intenso riassorbimento osseo. Nelle fasi di riassorbimento i bisfosfonati adesi ai cristalli ossei, vengono liberati e penetrano per endocitosi all'interno degli osteoclasti, mutandone la morfologia ed inibendone l'attività.

Questa elevata affinità dei bisfosfonati per i cristalli di idrossiapatite giustifica sia la lunga emivita ossea (anche di alcuni anni), sia la loro breve emivita plasmatica (mediamente di pochi minuti), determinata anche da una *clearance* renale elevata.

Per alcuni di essi (clodronato e alendronato) è stata inoltre dimostrata un'azione antalgica, che si evidenzia a distanza di qualche giorno dall'inizio della terapia e che si mantiene costante durante tutto il trattamento.

I bifosfonati, a causa della loro idrofilia, hanno un assorbimento intestinale scarso (0.5-5%); essi devono essere assunti a stomaco vuoto (preferibilmente al mattino, almeno un'ora prima di colazione), accompagnati da un bicchiere di acqua non minerale, in quanto gli alimenti contenenti ioni bivalenti (Calcio, Magnesio) ne impediscono l'assorbimento. La paziente dovrebbe infine evitare di assumere una posizione clinostatica durante i trenta minuti successivi all'assunzione del farmaco. Tale precauzione evita possibili irritazioni della mucosa del tratto gastroesofageo.

I bisfosfonati vanno usati con cautela nei pazienti con insufficienza renale medio-grave, in pazienti con disfagia, malattie esofagee sintomatiche, gastriti, esofagiti ed ulcera gastroduodenale.

a) L'etidronato (I generazione) è stato il primo bisfosfonato impiegato

nella terapia dell'osteoporosi, ma la sua azione di inibizione sul riassorbimento si realizza solo con dosaggi estremamente elevati, tali da indurre un aumento di fosfati a livello renale, con conseguente osteomalacia.

L'efficacia di questo farmaco è particolarmente evidente in donne con una densità minerale ossea (BMD: *Bone Mineral Density*) molto bassa. Possono essere adottati schemi terapeutici continui o ciclici, allo scopo di limitarne gli effetti collaterali. Nel trattamento dell'osteoporosi viene abitualmente utilizzata una terapia ciclica, intermittente:

- etidronato 400 mg al dì per os per 14 giorni
- Calcio gluconato o carbonato 500 mg al di per os per 76 giorni

b) Il clodronato (II generazione) è un inibitore più potente e più selettivo del riassorbimento osseo rispetto ai bisfosfonati di I generazione (10 volte più potente dell'etidronato). La sua somministrazione non provoca ipocalcemia o iperfosfatemia.

Il clodronato può essere somministrato a cicli intermittenti o continuativamente. L'assunzione intermittente inibisce il riassorbimento osseo e favorisce, nei periodi di intervallo, una normale osteosintesi da parte degli osteoblasti con incremento della massa ossea; l'assunzione continuativa esercita una ininterrotta inibizione dell'esaltato riassorbimento osseo fino al ripristino dell'equilibrio fra riassorbimento e neoformazione, con successivo incremento di massa ossea. La somministrazione continua di 400 mg al dì è in grado di inibire la perdita ossea nella menopausa chirurgica.

Gli schemi terapeutici normalmente adottati sono :

400 mg PO al dì per 30 giorni con 60 giorni d'intervallo
400 mg PO al dì per 20 giorni al mese
400 mg PO al dì per anni
100 mg IM ogni 15 giorni

c) L'alendronato (III generazione) è il più potente bisfosfonato ed è capace di inibire selettivamente il riassorbimento osseo.

L'alendronato, somministrato EV alla dose di 5 mg /die per due giorni consecutivi ogni 3 mesi in donne con osteoporosi postmenopausale, è in grado di determinare un incremento del 9% della densità minerale ossea a livello lombare e radiale, riducendo il rischio di fratture in misura del 50%.

L'alendronato risulta estremamente efficace anche somministrato per via orale alla dose di 10 mg al giorno. Tale dosaggio è in grado di ridurre i livelli dei *markers* biochimici di *turnover* osseo e di aumentare la massa ossea vertebrale dopo due anni di trattamento. L'effetto inibitorio dell'alendronato sul riassorbimento osseo nell'osteoporosi postmenopausale è simile a quello osservato durante la terapia sostitutiva, sia per quanto concerne i *markers* sia per quanto concerne la densità ossea. Per tale motivo esso è considerato una

valida alternativa alla HRT nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale.

Nel trattamento dell'osteoporosi viene abitualmente adottata una terapia continua alla dose di 10 mg PO al dì per anni.

Calcitonina

La calcitonina (CT), polipeptide prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, regola l'omeostasi del Calcio attraverso una inibizione del riassorbimento osseo per inibizione specifica degli osteoclasti. Essa, infatti, agisce riducendo in particolare la loro capacità di aderire alla matrice ossea ed eliminando l'orletto a spazzola. La calcitonina riduce il riassorbimento dell'osso spongioso, ma non corticale; a livello renale agisce aumentando l'escrezione urinaria di Calcio; è, inoltre, dotata di una potente azione analgesica.

La calcitonina, in particolare quella di salmone (20-25 volte più potente di quella dei mammiferi), è stata accettata dalla *Food and Drug Administration* nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Essa è in grado di ridurre la perdita ossea trabecolare nei primi cinque anni dopo la menopausa (ma anche nella senescenza) e di ridurre l'incidenza di fratture osteoporotiche.

E' indicata soprattutto nelle forme di osteoporosi ad alto *turnover*, con osteoporosi conclamata, e per la sua azione analgesica, nelle forme dolorose. Essa può essere somministata per via sottocutanea, intramuscolare o come *spray* nasale.

Sono stati proposti schemi di terapia continua o ciclica. Sembra consigliabile quest'ultima per ovviare al fenomeno della *down regulation* recettoriale, che si verifica dopo 9-12 mesi di terapia continuativa. La dose efficace è di 100-200 UI/die. Per inibire lo stimolo alla produzione di PTH, dovuto alla modesta ipocalcemia indotta dall'ormone, è opportuna una somministrazione concomitante di Calcio.

La somministrazione intramuscolare o sottocutanea determina una serie di effetti collaterali (nausea, cefalea, vomito, vampate) correlati agli elevati picchi ematici che si raggiungono dopo 30-60 minuti.

Nel trattamento dell'osteoporosi vengono adottati i seguenti schemi terapeutici:

- 40-100 UI / die IM a giorni alterni anche per anni
- 40-100 UI / die IM a mesi alterni oppure per 3-6 mesi con 2 mesi di intervallo oppure per 1 mese con 2 di intervallo oppure per 10 giorni tutti i mesi
- 200 UI / die spray nasale (preferibilmente a cicli).

Calcio

L'assunzione di una adeguata quantità di Calcio è essenziale per lo sviluppo ed il mantenimento del picco di massa ossea. Oltre che durante l'infanzia e l'adolescenza, è importante tener presente l'aumento del fabbisogno di Calcio in gravidanza, durante l'allattamento, in menopausa e nei periodi di oligo-amenorrea. Nell'anziano infine il fabbisogno aumenta anche per un ridotto assorbimento intestinale.

mg/die	Periodo della vita
300 - 800	Infanzia
1000 - 1200	Adolescenza
800 - 1000	Età adulta
1200- 1400	Gravidanza
1400 - 2000	Allattamento
1000 - 1500	Post-menopausa
1000 - 1500	Senescenza

Tabella 7.2. Fabbisogno giornaliero di Calcio.

Il Calcio è assunto principalmente con gli alimenti. Fra gli alimenti ad alto contenuto di Calcio (Tab. 7.3) ricordiamo il latte e derivati, alcuni vegetali come broccoli e spinaci, sardine sott'olio, salmone conservato, ed alcune acque minerali (Tab. 7.4).

A volte la dieta può non contenere una quota sufficiente di Calcio, infatti è stato calcolato che una donna dai 40 ai 65 anni assume mediamente 450-650 mg di Calcio al dì, pertanto è opportuno provvedere ad una supplementazione di Calcio di 500-1000 mg / die, durante il pasto serale, sotto forma di Calcio gluconato o carbonato.

La supplementazione di Calcio in postmenopausa, non aumenta la massa ossea, ma può rallentare la perdita ossea ed in particolare è necessaria come supplemento in corso di terapia con estrogeni ed altri farmaci antiriassorbimento.

Lo schema terapeutico in postmenopausa è di:

500 - 1000 mg/die di Calcio gluconato o carbonato al pasto della sera, da solo o in associazione a terapia ormonale sostitutiva, calcitonina, vitamina D o altre terapie osteotrofiche. La terapia calcica spesso è consigliabile con modalità di tipo ciclico a causa della comparsa di effetti collaterali come pirosi gastrica e stipsi. E' controindicata in soggetti con calcolosi renale calcica o ulcera peptica.

Latte intero e magro	120 mg
Yogurt intero e magro	120 mg
Mozzarella	280 mg
Ricotta di vacca	394 mg
Stracchino	567 mg
Emmenthal	700 mg
Pecorino stagionato	923 mg
Parmigiano	1277 mg
Spinaci	99 mg
Vongole	104 mg
Ceci	142 mg
Broccoletti	179 mg
Mandorle	258 mg
Sardine sott"olio	272 mg
Tuorlo d'uovo	235 mg

Tabella 7.3. Contenuto in Calcio di alcuni alimenti.

Ferrarelle	483 mg/L
Sangemini	343 mg/L
Sampellegrino	206 mg/L
Evian	78 mg/L
Levissima	19 mg/L
Fiuggi	16 mg/L
Panna	15 mg/L

Tabella 7.4. Contenuto in Calcio di alcune acque minerali.

Vitamina D

La vitamina D è fra i principali regolatori dell'assorbimento e dell'omeostasi del Calcio. Essa deriva da due precursori sintetizzati in parte a livello cutaneo, per effetto dei raggi UV sul 7-deidrocolesterolo, in parte introdotti con la dieta.

L'80% della vitamina D introdotta con gli alimenti viene assorbita a livello intestinale. A livello epatico subisce un primo processo di idrossilazione con formazione di idrossicolecalciferolo o 25(OH)D la seconda idrossilazione avviene a livello renale (stimolata dalla calcitonina) con formazione del diidrossicolecalciferolo o 1-25 (OH)2D3, metabolita attivo della vitamina D. Esso aumenta l'assorbimento intestinale di Calcio e fosfati, incrementa il riassorbimento renale e a livello osseo sembra agire sul riassorbimento attraverso una modulazione della differenziazione dei preosteoclasti. La 1-25$(OH)_2$D3 a seconda dei dosaggi utilizzati può avere sull'osso effetto anabolico a dosaggi bassi o effetto catabolico a dosaggi alti.

La quantità di vitamina D, contenuta negli alimenti è modesta. I vegetali contengono vitamina D2 (funghi), gli animali (sarde, anguille, salmone, uova) vitamina D3. La fotobiogenesi della vitamina D avviene durante tutto l'arco dell'anno, con minor efficacia nei mesi autunnali e invernali.

I livelli plasmatici di vitamina D si riducono con l'età per:

- scarso apporto alimentare
- ridotta esposizione ai raggi solari
- ridotto assorbimento intestinale
- ridotta idrossilazione epatica e renale

La ridotta produzione di vitamina D nelle donne in postmenopausa con osteoporosi sembra essere legata invece ad una riduzione del PTH. Nei soggetti anziani è raccomandato un apporto giornaliero di vitamina D di 400 - 800 UI / die.

Una supplementazione di vitamina D è in grado di determinare un aumento dell'assorbimento intestinale di Calcio, riducendo il rischio di fratture dell'anca in soggetti osteoporotici di età avanzata. Al contrario i risultati attualmente disponibili in Letteratura non supportano l'uso di vitamina D per la prevenzione o la terapia dell'osteoporosi in postmenopausa.

I composti più usati di vitamina D nell'osteoporosi sono:

- 1α-D3: 0.25 - 1 mcg / die continua a bassi dosaggi o acicli
- 1α-25$(OH)_2$-D3: 0.25 - 0.50 mcg / die continua a bassi dosaggi o a cicli.

I soggetti trattati con vitamina D devono essere valutati attentamente monitorando periodicamente l'escrezione urinaria di Calcio nelle 24 ore. Una ipercalcemia, infatti, può provocare aritmie ventricolari, bradicardia, obnubilamento del sensorio, agitazione psicomotoria fino all'arresto cardiaco o al coma. Un'ipercalciuria può determinare nefrolitiasi, nefrocalcinosi o insufficienza renale.

Ipriflavone

L'ipriflavone è un flavonoide di sintesi derivato dai flavonoidi naturali che sono sostanze ubiquitarie nelle cellule del mondo vegetale. La dieta del mondo occidentale si calcola contenga circa 1 gr. al giorno di flavonoidi: essi sono capaci di agire non solo sull'osso, ma hanno anche azione antiossidante ed antiaterogena, antiflogistica ed antipiretica.

L'ipriflavone sembra capace di deprimere l'attività degli osteoclasti, mentre è ancora in discussione la possibilità che abbiano anche azione sulla differenzazione e crescita degli osteoblasti.

L'ipriflavone può essere utilizzato in alternativa alla terapia ormonale: esso è stato dimostrato capace, infatti, di incrementare la massa ossea vertebrale e radiale, ma non quella femorale.

Lo schema terapeutico è:

- 200mg per 3 volte al dì per 2- 3 anni associato ad 1gr. di Calcio

Gli effetti collaterali che possono insorgere sono di tipo gastrointestinale e possono comportare la sospensione della terapia.

Fluoruri

Il fluoruro è un potente stimolatore della neoformazione ossea. La principale azione sul rimodellamento osseo è rappresentato dalla fluorurazione dei cristalli di idrossiapatite, con formazione di cristalli più spessi, più lunghi, meno solubili e quindi più resistenti ai processi di riassorbimento, ma anche causa di minor elasticità ossea, specie a carico dell'osso compatto delle ossa lunghe. La potente stimolazione osteoblastica inoltre aumenta il fabbisogno dei Calcio da parte dell'osso e se non viene somministrata un'adeguata quantità di Calcio, la matrice organica non si mineralizza dando luogo ad osteomalacia.

Numerosi sono gli effetti collaterali: gastroenterici (nausea, pirosi, ulcere ed emorragie) dolori a carico degli arti inferiori ed artralgie (probabilmente da elevato *turnover* osseo).

Il monofluorurato attualmente in commercio sembra avere minor effetti collaterali gastroenterici e va associato a dosi ottimali di Calcio per evitare l'osteomalacia. La dose terapeutica di monofluoruro è di 15-30mg / die.

Trova indicazione nell'osteoporosi a basso *turnover*, ma anche in quella ad alto *turnover* in quanto sembra positivizzare il bilancio riassorbimento-neoformazione. Questa terapia deve essere protratta per almeno 2 anni, ma non oltre. Esiste una certa percentuali di *non responder* ed è controindicata

nell'insufficienza renale, nell'osteomalacia nell'ipercalcemia e ipercalciuria.

E' opportuno durante la terapia monitorizzare la fosfatasi alcalina e la fluoremia. Essa deve essere sospesa in presenza di microfratture o in seguito alla comparsa di effetti collaterali.

Lo schema terapeutico è:

L-Glutamina monofluorofosfato 5 mg associata a Calcio citrato 150 mg: 3 volte al dì per 2 anni *(è consigliabile non estendere ulteriormente la terapia)*

Conclusioni

La terapia ormonale sostitutiva sembra rappresentare il trattamento d'elezione nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Quando non è possibile instaurare questa terapia, oppure è necessario sospenderla a causa di controindicazioni o per mancata accettazione da parte della paziente, i bisfosfonati possono essere una valida alternativa.

La calcitonina, somministrata in modo ciclico, è indicata soprattutto nelle osteoporosi ad alto *turnover* con dolori da fratture ossee.

Sia la prevenzione che il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale richiedono un aumento dell'introduzione di Calcio, in particolare in associazione con la terapia ormonale sostitutiva e con gli altri farmaci antiriassorbimento. Il Calcio associato alla vitamina D è in grado di ridurre il rischio di fratture nelle donne più anziane.

Le altre opzioni terapeutiche oggi a nostra disposizione necessitano di ulteriori Studi. I SERMs sembrano comunque rappresentare una valida alternativa per il futuro.

La prevenzione primaria risulta comunque il mezzo più idoneo, più efficace e meno costoso per affrontare correttamente il problema dell'osteoporosi.

Bibliografia

1) Perrone G., et al.: "Evaluation of the body composition and fat distribution in long-term users of hormone replacement therapy" Gynecol. Obstet Invest. 1999; 48 (1): 52-5.

2) Samaras K., et al.: "Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins" Ann Intern Med. 1999 Jun 1; 130 (11): 873-82.

3) Hart R., et al.: "How long should a woman take HRT?" Practitioner. 1998 Feb; 242 (1583): 114-6, 119.

4) Bjorn I., et al.: "Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy" Maturitas. 1999 Jun 21; 32 (2): 77-86.

5) Burger C.W., et al.: " Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy" Maturitas. 1999 Jun 21; 32 (2): 69-76.

6) Seifert M., et al.: "Estrogen replacement therapy in women with a history of breast cancer" Maturitas. 1999 Jun 21; 32 (2): 63-8.

7) Chiechi L.M., et al.: " Breast cancer and replacement therapy: which women are at risk?" Clin. Exp Obstet Gynecol. 1999; 26 (2): 105-8.

8) Jones JB "Hormone replacement therapy: women's decision-making process" Soc. Work Health Care. 1999;28(3):95-111.

9) Alwers R., et al.: "Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations" Maturitas. 1999 May 31; 32 (1): 41-50.

10) Sitruk-Ware R.: "Progestins in the menopause" J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999 Apr-Jun; 69 (1-6): 185-93.

11) Tavani A, et al. "The adverse effects of hormone replacement therapy" Drugs Aging. 1999 May;14(5):347-57.

12) Mijatovic V., et al.: "Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection" Gynecol. Endocrinol. 1999 Apr; 13 (2):1 30-44.

13) Kenyon G.: "Wrong" women taking HRT" B.M.J. 1999 Jun 19; 318 (7199): 1645.

14) Baron J, et al. "Attitudes of obstetricians and gynecologists toward hormone replacement therapy" Med. Decis. Making. 1998 Oct-Dec; 18 (4): 406-11.

15) Marcus R., et al.: "The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the postmenopausal Estrogen / Progestin interventions (PEPI) trial" J. Bone Miner. Res. 1999 Sep; 14 (9): 1583-95.

16) Hochner-Celnikier D.: "Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application" Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 1999 Jul; 85 (1): 23-9

17) Fox-Young S., et al.: "Women's knowledge about the physical and emotional changes associated with menopause" Women Health. 1999; 29 (2):3 7-51.

18) Cole R.P., et al.: "Osteoporosis management: physicians' recommendations and womens' compliance following osteoporosis testing" Women Health. 1999; 29 (1): 101-15.

19) Genazzani A.R., et al.: "Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century" Maturitas. 1999 May 31; 32(1): 11-7.

20) Eriksen E.F., et al.: "Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women" J. Bone Miner. Res. 1999 Jul; 14 (7): 1217-21.

21) Juby A.: "Managing elderly people's osteoporosis. Why? Who? How?" Can Fam. Physician. 1999 Jun; 45: 1526-36.

22) Baron J., et al.: "Attitudes of obstetricians and gynecologists toward hormone replacement therapy" Med Decis Making. 1998 Oct-Dec;18(4): 406-11.

23) Hart R., et al.: "How long should a woman take HRT?" Practitioner. 1998 Feb; 242 (1583): 114-6, 119

Letture consigliate

1) Nordin BEC, Need A.C., Morris H.A.: “Malattie metaboliche delle ossa e calcolosi” Verduci Editore 1994.

2) Murray T.M.: “Menopausa: come trarre benefici da dieta, vitamine, minerali, erbe medicinali, esercizio fisico” Red. Edizioni, 1996.

Indice

I Parte

Editoriale ..... pag. 3
Capitolo 1: Generalità ..... » 5
Cause ..... » 6
Profilo endocrino del climaterio ..... » 6
Quadro clinico ..... » 8
Rischio cardiovascolare ..... » 10

Capitolo 2: L'osteoporosi ..... » 12
Struttura dell'osso e metabolismo ..... » 12
L'osteoporosi postmenopausale ..... » 14
Valutazione clinica del rischio di osteoporosi ..... » 17
Dati anamnestici ..... » 17
Segni clinici ..... » 18
Indagini strumentali ..... » 18
Markers del turnover osseo ed esami ematochimici ..... » 21
Conclusioni ..... » 24

Capitolo 3: Aspetti psicologici. Menopausa: Crisi o tappa evolutiva? » 26
La tempesta emotiva della menopausa ..... » 26
Il corpo in menopausa ..... » 30
Corpo fisico e corpo simbolico ..... » 31
Il narcisismo della mezza età ..... » 34

II Parte

Capitolo 4: L'igiene alimentare in climaterio ..... » 36
L'incremento ponderale in climaterio ..... » 36
Distribuzione adiposa: conseguenze cliniche e biologiche ..... » 37

Patologia cardiovascolare, alimentazione, obesità . . . . . » 40
Osteoporosi, alimentazione obesità . . . . . » 43
L'alimentazione in climaterio . . . . . » 43
Prevenzione alimentare del rischio cardiovascolare . . . . . » 44
Controllo dell'incremento ponderale . . . . . » 44
Controllo dell'assetto lipidico, glucidico e protidico . . . . . » 44
Controllo della pressione arteriosa . . . . . » 49
Prevenzione alimentare dell'osteoporosi . . . . . » 51
Alimentazione e rischio oncologico . . . . . » 53
Conclusioni . . . . . » 55
Apporto calorico . . . . . » 55
Carboidrati . . . . . » 55
Proteine . . . . . » 55
Lipidi . . . . . » 56
Calcio . . . . . » 56
Sodio . . . . . » 57
Antiossidanti . . . . . » 58
Minerali . . . . . » 58
Fibre . . . . . » 59
La dieta ottimale . . . . . » 60

Capitolo 5: L'esercizio fisico e la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale . . . . . » 61
Immobilizzazione e perdita ossea . . . . . » 62
Attività fisica e aumento della massa ossea . . . . . » 63
Prevenzione primaria e secondaria dell'osteoporosi . . . . . » 63
Conclusioni . . . . . » 66

Capitolo 6: La terapia ormonale sostitutiva . . . . . » 85
Estrogeni utilizzati nella TOS . . . . . » 88
Vie di somministrazione . . . . . » 89
Progestinici utilizzati nella TOS . . . . . » 93
Vie di somministrazione . . . . . » 96
Modalità di associazione . . . . . » 96

Quando iniziare? . . . . . » 102
Effetti collaterali . . . . . » 102
Controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva . . . . . » 103
Criteri di inquadramento clinico-biologico della paziente candidata a TOS. Tempi e modo del monitoraggio . . . . . » 106
HRT e cancro . . . . . » 108

Capitolo 7: La terapia dell'osteoporosi postmenopausale . . . . . » 111
Generalità . . . . . » 111
Terapia ormonale sostitutiva . . . . . » 112
Tibolone . . . . . » 113
Modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs) . . . . . » 113
Bifosfonati . . . . . » 114
Calcitonina . . . . . » 116
Calcio . . . . . » 117
Vitamina D . . . . . » 119
Ipriflavone . . . . . » 120
Fluoruri . . . . . » 120
Conclusioni . . . . . » 121
Bibliografia . . . . . » 122
Indice . . . . . » 125

Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : ***Infezioni oppor - tunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***In - fezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I).*** **Settembre '92.**
74. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio I.*** **Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II.*** **Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II).*** **Aprile '93.**
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale.*** **Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C.*** **Settembre '93.**
82. Andreoni S.: ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.*** **Ottobre '93.**
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: ***Applicazioni degli esami immunologici.*** **Gennaio 94.**
86. Arras M., Contu L.: ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B.*** **Febbraio '94.**
87. Rossetti R.: ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: ***Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo.*** **Aprile '94.**
89. Fanetti G.: ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare.*** **Settembre '94.**
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario.*** **Ottobre '94.**
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
92. Parazzini F.: ***L'epidemiologia della patologia ostetrica.*** **Febbraio '95.**
93. Proietti A., Lanzafame P.: ***Il virus di Epstein-Barr.*** **Marzo '95.**
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: ***Im - munoflogosi nell'asma bronchiale.*** **Maggio '95.**
95. Manduchi I.: ***Steroidi.*** **Giugno '95.**
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: ***Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale.*** **Luglio '95.**
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.*** **Ottobre '95.**
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica.*** **Dicembre '95.**
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive.*** **Gennaio '96.**
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
101. Cogato I. Montanari E.: ***La Sclerosi Multipla.*** **Aprile '96.**
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: ***Il linfoma di Hodgkin.*** **Giugno '96.**
104. Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale.*** **Luglio '96.**
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107. Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali.*** **Dicembre '96.**
108. Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109. Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi.*** **Febbraio '97.**
110. Meisner M.: ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113. Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
115. Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116. Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117. Cairo G.: ***La Ferritina.*** **Dicembre '97.**
118. Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute.*** **Gennaio '98.**
119. Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120. National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122. Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123. Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128. Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
130. Castello G., Silvestri I.:***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131. AielloV., Caselli N., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.*** **Aprile '99.**
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134. Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 17, numero 135

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Settembre 1999
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano