

Estradiolo e drospirenone per il trattamento di sintomi e segni menopausali. Evidenze farmacologiche e cliniche

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

In un mondo che invecchia, circa 25 milioni di donne vanno in menopausa ogni anno. Si stima inoltre che il numero di **donne sopra i 50 anni** sia destinato ad aumentare **dagli attuali 500 milioni a 1 miliardo** entro il 2030 (Hill 1996).

Dal punto di vista biologico, la menopausa è caratterizzata da un declino della funzione ovarica con riduzione della sintesi di estrogeni, progesterone e androgeni; solitamente si manifesta intorno ai 50 anni di età. La **diminuzione degli ormoni sessuali e, in particolare, degli estrogeni circolanti** si traduce in un insieme di **sintomi e segni**, con insorgenza, intensità e durata variabili. In molte donne tale condizione influisce sulla qualità della vita (Daly et al 1993, Zethraeus et al 1997).

Sintomi e segni colpiscono non solo la qualità di vita della donna ma ne riducono anche, in modo significativo, l'aspettativa di salute generale (Alexander et al 2007; Graziottin e Serafini 2009; Graziottin 2014) e sessuale (Hayes et al 2007; Graziottin 2008, 2010, 2014). Tale riduzione è marcata in caso di **menopausa precoce** (Alexander et al 2006; Graziottin 2010; Graziottin e Lukasiewicz 2015; Lukasiewicz e Graziottin 2015). Gli effetti sono tanto più drammatici quanto più viene ridotta l'**età estrogenica globale** della donna (ossia il numero di anni in cui ha beneficiato della presenza e della normalità di livelli degli ormoni sessuali postpuberali) (Graziottin 2010; Graziottin e Lukasiewicz 2015).

Obiettivo del lavoro è rivedere concisamente, e in modo strutturato, **sintomi e segni causati dalla carenza estrogenica menopausale** e valutare specificamente l'impatto terapeutico di una **terapia ormonale sostitutiva a base di estradiolo e drospirenone (E2/DRSP)**.

Menopausa: sintomi e segni

I **sintomi** sono per definizioni **soggettivi**. Possono essere **transitori**, più spesso hanno durata **pluriennale**. Hanno caratteristiche di intensità e durata diverse in donne diverse, a seconda della vulnerabilità geneticamente determinata di organi e tessuti (Graziottin 2010, 2014): vulnerabilità che può essere poi esasperata da fattori correlati allo stile di vita e all'ambiente.

Interessano quattro grandi sistemi coordinati dal sistema nervoso

centrale, e includono sintomi:

- **neurovegetativi**: con alterazioni vasomotorie che si traducono in vampane, sudorazioni e tachicardie notturne; alterazioni del ritmo e della qualità del sonno; alterazioni digestive e dell'alvo; alterazioni minzionali, con l'emergere dell'urgenza; alterazioni sessuali, con riduzione dell'eccitazione mentale e fisica, della lubrificazione e congestione genitale, impoverimento dell'orgasmo, comparsa o peggioramento del dolore sessuale (Alexander et al 2006; Graziottin 2010; Graziottin e Lukasiewicz 2015);
- **emotivo-affettivi**: ansia e depressione, cui contribuisce la neuroinfiammazione di basso grado ("low grade inflammation"), attivata dalla carenza estrogenica, dall'invecchiamento, da fattori di tipo ambientale, psicologico e/o relazionale (Graziottin e Serafini 2009);
- **cognitivi**: perdita di memoria, difficoltà di attenzione, concentrazione, apprendimento;
- **motori**: rigidità, mialgie, dolori articolari e ossei, cui contribuiscono sia alterazioni del sistema dopaminergico che coordina il movimento, sia la progressione dell'artrosi, della sarcopenia e dell'osteopenia/osteoporosi (Alexander et al 2007; Graziottin 2015a).

I segni sono **obiettivi**. Quelli permanenti includono le **conseguenze anatomiche delle alterazioni di tessuti e organi** conseguenti al danno progressivo della loro citoarchitettura, della micro e macrostruttura secondarie alla definitiva carenza di ormoni sessuali.

I segni sono **obiettivabili**: con l'esame clinico e con esami specifici, biochimici, strumentali e/o istologici.

I segni più frequenti includono:

- le **modificazioni biochimiche del profilo lipidico** (aumento del colesterolo e dell'LDL colesterolo, riduzione dell'HDL colesterolo, maggiore in soggetti geneticamente predisposti);
- le alterazioni cardiovascolari, in primis l'**ipertensione** (Lawes 2006; Wasertheil-Smoller 2000);
- l'**assottigliamento e riduzione del trofismo di cute, mucose e annessi cutanei**, con aumento delle rughe, assottigliamento e perdita di capelli, perdita dei peli pubici, alterazioni delle unghie (Graziottin 2010);
- l'**atrofia uro-genitale** con involuzione dei genitali esterni, assottigliamento della mucosa vaginale, riduzione delle rughe e dell'elasticità, innalzamento del pH vaginale (dal normale 4 fino a 7) (Alexander et al 2006; Graziottin 2010; Graziottin e Lukasiewicz 2015);
- il **gonfiore e la deformazione articolare**, più violenti nel 25% di donne che hanno un'artrite/artrosi aggressiva per polimorfismo del recettore estrogenico (Graziottin 2015a);
- la **perdita di massa e forza muscolare**, epifenomeno di sarcopenia;
- la **riduzione della statura e l'incurvamento (cifosi)**, epifenomeni di patologie serie quali l'osteoporosi;
- il **deterioramento cognitivo e motorio**, che diventa più evidente circa quindici anni dopo la menopausa, se non trattata.

Menopausa: prospettive di terapia etiologica

Sintomi e segni della menopausa sono specifica espressione e conseguenza della perdita quasi totale degli estrogeni e del progesterone, nonché della progressiva caduta età-dipendente di testosterone e di deidroepiandrosterone. Caduta maggiore, drastica e rapida in caso di ovariectomia bilaterale (Alexander et al 2006; Hayes et al 2007; Graziottin e Lukasiewicz 2015) o distruzione delle cellule del Leydig ovariche in caso di menopausa iatrogena da chemioterapia, radioterapia pelvica o total body. Il trattamento etiologico (terapia ormonale sostitutiva, TOS) più efficace e mirato per i sintomi menopausali è la cura tempestiva a base di estrogeni, integrata, quando indicato, con gli altri ormoni sessuali a dosi personalizzate (Al Azzawi et al 2010; Alexander et al 2006).

L'obiettivo di tale terapia è compensare la carenza di estrogeni, riequilibrandola. I prodotti per la terapia in menopausa possono contenere 17-β-estradiolo (E2), estriolo, promestriene (un estrogeno sintetico), oppure estrogeni naturali coniugati, estratti dalle urine di cavalla gravida. Solide evidenze (Hodis e Mack 2013) dimostrano che la terapia con E2, se tempestivamente iniziata subito dopo la menopausa ("window of opportunity") è efficace nell'alleviare i sintomi e nel ridurre la progressione dei segni menopausali, tra cui l'osteoporosi (Naftolin et al 2005; Skouby et al 2005; National Institutes of Health 2005).

E2 è il più efficace tra gli estrogeni naturali. Viene prodotto da ovarie, placenta, fegato e tessuto adiposo. La terapia a base di solo estrogeno però non è praticabile in donne con apparato genitale integro: pertanto, in tali soggetti, è necessaria una terapia combinata estro-progestinica, per la protezione dell'endometrio. Ulteriori personalizzazioni della terapia prevedono la scelta del miglior progestinico per quella specifica donna. Testosterone e deidroepiandrosterone, per via locale e/o sistemica, possono ulteriormente personalizzare e ottimizzare l'impatto terapeutico su sintomi, segni e qualità di vita personale e relazionale (Graziottin e Lukasiewicz 2015).

Vengono qui analizzate le caratteristiche e le peculiarità dell'associazione E2 / drospirenone (DRSP) e le evidenze che ne sostengono l'efficacia clinica.

E2: farmacologia e profilo recettoriale

E2 è stato ampiamente caratterizzato in letteratura (Iosif et al 1981; Diano et al 1999; Taylor et al 2000; Babiker et al 2002). Di tutti gli estrogeni naturali è il più potente e con la più elevata affinità per i recettori per gli estrogeni. Tali recettori sono di due tipi:

- **recettori estrogenici alfa:** sono localizzati soprattutto nell'ipotalamo, mammelle e apparato genitale. Sono massimamente stimolati dall'estriadiolo. Mediano le azioni proliferative e riproduttive degli estrogeni;
- **recettori estrogenici beta:** sono ubiquitari, presenti in tutti gli organi e tessuti, tra cui non solo l'utero, l'ipotalamo, l'ipofisi, la vagina, l'uretra, ma anche la corteccia cerebrale, il fegato e l'intestino, il cuore e le arte-

rie coronarie, il polmone, le articolazioni, le ossa e i muscoli. Mediano le **azioni riparative e antiproliferative degli estrogeni** (Graziottin 2015b).

Gli estrogeni, in generale, hanno un effetto positivo sui livelli di colesterolo e di fosfolipidi. La somministrazione orale di E2 determina una diminuzione dei livelli di colesterolo LDL e un aumento dell'HDL. Gli estrogeni inoltre possono avere effetti vasoattivi recettore-mediati e diretti sulle fibre muscolari lisce vascolari. Gli estrogeni naturali determinano uno stimolo meno marcato a livello epatico (in particolare sull'angiotensinogeno, substrato della renina) rispetto a quelli sintetici (i.e. EE) in relazione alla loro potenza nel sopprimere l'ormone follicolo stimolante (Mashchak et al 1982).

DRSP: farmacologia e farmacodinamica

Il progesterone naturale è caratterizzato da una scarsa biodisponibilità in seguito a somministrazione orale e da una breve emivita plasmatica: pertanto non risulta particolarmente adatto all'utilizzo in preparati per la terapia ormonale sostitutiva.

Tutti i **progestinici sintetici** esercitano un'azione progestinica, ma hanno differenti profili di affinità di legame ad altri recettori, determinando effetti biologici a volte molto differenti. Il DRSP è un **progestinico sintetico derivato dal 17-spironolattone** con un profilo farmacologico molto simile a quello del **progesterone naturale**. Inoltre, come quest'ultimo, ha anche attività **antiandrogena** (Fuhrmann et al 1996).

Il DRSP è attualmente l'unico progestinico che abbia un profilo farmacologico corrispondente a quello del progesterone endogeno. Il DRSP, come anticipato, deriva dal 17-spironolattone, a differenza degli altri progestinici che derivano dal 19-nortestosterone (es. NETA) o dal 17 α -idrossiprogesterone (es. MPA).

La sua struttura chimica ne determina il profilo unico tra i progestinici sintetici. Come la sua controparte naturale, è dotato di attività antiandrogena e anti-mineralcorticoide ed è privo di attività estrogenica, androgenica e glucocorticoide. DRSP è l'unico progestinico ad avere **attività anti-aldosterone ai dosaggi appropriati come terapia ormonale sostitutiva** (2 mg/giorno), una proprietà questa che lo differenzia da tutti gli altri.

Attività progestinica

Il DRSP, come il progesterone, ha un **effetto inibitorio sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio**. In donne fertili il trattamento con 2 mg/die di DRSP per 21 giorni ha determinato una diminuzione dei livelli di LH, ma solo lievi fluttuazioni di FSH e PRL. I livelli di estrogeni e progesterone risultano diminuiti durante il ciclo di trattamento; tali variazioni risultano prontamente reversibili alla sospensione della somministrazione.

La somministrazione di alte dosi di DRSP (10 mg/die) determina solo lievi effetti sui livelli di gonadotropine in donne in postmenopausa. Dopo 5 giorni di trattamento non si sono virtualmente osservate variazioni nei livelli serici di FSH, e LH è risultato solo lievemente ridotto.

L'efficacia progestogenica del DRSP è stata studiata mediante lo schema Kaufmann. Una dose giornaliera di 4 o 6 mg per 10 giorni determina una completa trasformazione dell'endometrio. La dose di trasformazione per ciclo risulta quindi essere di circa 60 mg (Rosenbaum et al 2000; Sitruk-Ware 2005).

Attività anti-aldosterone

Una delle funzioni principali dell'aldosterone è la ritenzione di sodio e acqua nell'organismo, facendo aumentare il riassorbimento di sodio a livello renale. **Sia gli estrogeni endogeni che quelli esogeni promuovono la sintesi di angiotensinogeno**, che a sua volta determina un aumento dei livelli di aldosterone, attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

Una terapia a base di solo estrogeno determina quindi ritenzione di sodio e acqua. Il DRSP, come il progesterone, possiede un'elevata affinità di legame per i recettori mineralcorticoidi (agendo come antagonista) a livello renale, dimostrando un'elevata attività anti-aldosterone che determina escrezione di sodio e acqua. L'affinità di legame del DRSP al recettore mineralcorticoide è da 2.3 a 5 volte superiore a quella dell'aldosterone. Al contrario l'affinità di legame del MPA o del NETA è approssimativamente solo il 3% di quella dell'aldosterone, non determinando alcun effetto anti-mineralcorticoide.

La potenza relativa del DRSP come progestinico, con attività antagonista per il recettore dell'aldosterone (PARA), è stata valutata mediante infusione continua endovenosa in volontari sani. La potenza anti-aldosterone del DRSP è 7 volte maggiore rispetto a quella dello spironolattone, calcolata sul rapporto Na+/K+ in prelievi di urina ottenuti 4 e 8 ore dopo l'inizio dell'infusione. Una dose di **2 mg di DRSP ha un effetto natriuretico simile a 16 mg di spironolattone** (Krattenmacher 2000; Elger 2003; Oelkers 1996; Oelkers et al 1991).

Attività anti-androgena

Nelle donne in postmenopausa l'aumento relativo degli androgeni circolanti rispetto agli estrogeni determina effetti negativi nei riguardi della composizione corporea, dei parametri lipidici, della resistenza all'insulina, e inoltre provoca cambiamenti nella pelle e nei capelli, quali acne, seborrea e irtsutismo.

Il DRSP possiede una marcata attività anti-androgena che risulta essere 5-10 volte superiore a quella del progesterone. Negli studi preclinici, quando somministrato per via orale o sottocutanea, ha dimostrato una significativa attività anti-androgena in vivo. A seconda della via di somministrazione, la potenza anti-androgena del DRSP risulta 3-9 volte inferiore a quella del ciproterone acetato ed è 1-3 volte superiore a quella dello spironolattone (Krattenmacher 2000).

Il DRSP quindi ha il potenziale per contrastare l'androgenicità indesiderata in donne in postmenopausa, più efficacemente della maggior parte dei preparati per la TOS. Nonostante questa attività antiandrogena,

non sono stati osservati effetti negativi sulla funzione sessuale durante gli studi clinici (Archer et al 2005).

L'associazione E2/DRSP nella TOS

La maggior parte dei prodotti combinati per la terapia ormonale sostitutiva menopausale contiene un progestinico sintetico, in considerazione del fatto che il progesterone naturale ha una bassissima biodisponibilità dopo somministrazione orale e una breve emivita plasmatica. I differenti progestinici attualmente utilizzati sono caratterizzati da **significative differenze nell'affinità di legame** per i diversi **recettori** (estrogenico, progestinico, androgenico, glucocorticoide e mineralcorticoide), determinando risposte biologiche molto diverse.

Il DRSP, come sopradescritto, è un progestinico derivato dal 17-spirostanolattone, con attività **PARA**. Il DRSP è l'unico progestinico dotato di un profilo farmacodinamico **significativamente simile al progesterone naturale**, con proprietà **anti-mineralcorticoidi e anti-andogene**.

Numerosi e ampi studi hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'associazione E2/DRSP in più di 2300 donne (Schürmann et al 2004; Archer et al 2005; Warming et al 2004). L'**efficacia** è stata dimostrata nel trattamento dei **sintomi menopausali**, quali le manifestazioni vasomotorie (vampate di calore, sudorazione, palpazioni), i disturbi del sonno, e dei **segni menopausali**, tra cui l'atrofia urogenitale e la prevenzione e cura dell'osteoporosi.

Inoltre l'attività PARA del DRSP determina benefici che non riguardano solo la gestione dei sintomi menopausali: il **DRSP contrasta la ritenzione di sodio estrogeno indotta e la ritenzione idrica**, prevenendo così l'aumento di peso estrogeno indotto e determinando una **diminuzione della pressione arteriosa in donne in menopausa ipertese** (Archer et al 2005).

Effetti sui sintomi menopausali dell'associazione E2/DRSP

Impatto sul sistema nervoso centrale

1. Sistema neurovegetativo (vampate, insonnia, pressione arteriosa)

Negli studi clinici, E2/DRSP ha determinato **una rapida riduzione della frequenza delle vampate di calore rispetto al placebo dopo 16 settimane**. La diminuzione della frequenza delle vampate di calore rispetto al placebo è risultata **significativa dalla terza settimana**, con una completa scomparsa del sintomo alla quinta settimana. E2/DRSP ha anche determinato una diminuzione della frequenza delle vampate di calore severe e moderate da una media di 30 per settimana al basale fino a 1-2/settimana dopo 16 settimane di trattamento.

In un altro studio è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza delle vampate e una significativa riduzione della frequenza delle

vampate moderate e severe dal basale dopo 2 settimane, con un mantenimento di questo effetto per le 12 settimane di trattamento.

In uno studio successivo, la percentuale di donne con vampate di calore è risultata ridotta **dal 69% del basale all'8% dopo due anni** di terapia con E2/DRSP.

In diversi studi è stata valutato l'impatto di E2/DRSP sui **disturbi del sonno**. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo su 225 donne (Schürmann et al 2004), E2/DRSP ha determinato una marcata diminuzione della percentuale di donne che presentavano il sintomo al basale: da 86.8% a 21.4% dopo 16 settimane di trattamento. In un altro studio randomizzato condotto su 52 donne (Gambacciani et al 2011), E2/DRSP ha determinato una diminuzione significativa dei disturbi del sonno sia dopo 6 che dopo 12 settimane di trattamento.

L'effetto di E2/DRSP sulla **pressione arteriosa** è stato valutato in differenti studi (White et al 2005; Archer et al 2005; White et al 2006). Nel più ampio di questi, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo su 750 donne (White et al 2006), E2/DRSP ha dimostrato efficacia nel ridurre la pressione sistolica e diastolica sia con misurazione della pressione ospedaliera, sia con misurazione nelle 24 ore. La riduzione media della pressione sistolica e diastolica è stata di -12.1 mmHg e -9.2 mmHg nella misurazione in ospedale e di -4.7 mmHg e -2.8 mmHg nella misurazione nelle 24 ore. Tale riduzione non è stata evidenziata nel gruppo placebo e per il gruppo trattato con monoterapia E2.

2. Ansia e depressione

Nella valutazione dell'efficacia di E2/DRSP su segni e sintomi meno pausali è stata contemplato l'effetto di tale preparato su **ansia e depressione**. Nello studio di Schürmann et al 2006, la percentuale di donne con depressione dopo 16 settimane di trattamento è stata del 15.8% con una **marcata riduzione rispetto al basale** (34.2%).

Anche nello studio di Gambacciani et al 2011 sono state valutate sia la depressione che l'ansia prima e dopo il trattamento con E2/DRSP, e per entrambe si è evidenziato un miglioramento significativo rispetto al basale sia a 6 che a 12 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Protezione dall'osteoporosi

Il mantenimento della massa scheletrica è il risultato di un processo bilanciato di formazione e di riassorbimento osseo. L'**estrogeno** ha un ruolo fondamentale nel rimodellamento osseo agendo direttamente sui **recettori degli osteoblasti e degli osteoclasti**, e controllando **il turn-over e il bilancio tra formazione e riassorbimento**.

La carenza di estrogeno è associata a un aumento del riassorbimento osseo, e ad un aumentato rimodellamento e turn-over. In postmenopausa il riassorbimento dell'osso è significativamente aumentato e la formazione dello stesso è diminuita. Questo porta a una riduzione della densità ossea, riducendo la resistenza al carico con rischio aumentato di fratture.

In menopausa **la perdita dell'osso aumenta di circa il 5% per anno**.

L'effetto positivo della terapia ormonale è stata dimostrata in grandi studi randomizzati. Gli estrogeni possono prevenire e in qualche caso invertire parzialmente la tendenza alla perdita di osso in menopausa (Torgerson et al 2001; Lindsay et al 2002).

In uno studio è stata confermata l'**efficacia di E2/DRSP nel prevenire l'osteoporosi postmenopausale** (Warming et al 2004). Le variazioni nella **densità minerale ossea (DMO)** dal basale alla fine del trattamento sono state valutate mediante densitometria a raggi X a doppia energia a livello del collo del femore, della colonna lombare e dello scheletro in toto. La DMO è un **parametro surrogato** accettato per la valutazione del rischio di frattura da osteoporosi.

Con l'utilizzo di **E2/DRSP** si è osservato un **significativo aumento della DMO a livello del collo del femore, della colonna lombare e dello scheletro in toto dopo 2 anni rispetto al placebo**, facendo così potenzialmente diminuire il rischio di fratture debilitanti da osteoporosi (Warming et al 2004).

L'aumento significativo delle DMO nei due anni è stato osservato nelle donne sia non osteopeniche sia osteopeniche al basale, con un effetto più pronunciato su queste ultime.

La valutazione dei **marker biochimici del turn-over osseo** ha dimostrato una sostanziale inibizione dello stesso con E2/DRSP rispetto al placebo, coerente con il miglioramento nella DMO (Warming et al 2004). La diminuzione rispetto al basale è stata osservata nei marker sia di formazione sia di riassorbimento osseo, ma l'andamento della DMO suggerisce che l'inibizione del riassorbimento prevalga sull'inibizione della formazione dell'osso, determinando un effetto positivo sulla massa ossea (Warming et al 2004).

Mantenimento dell'amenorrea

L'associazione E2/DRSP è disponibile come preparato combinato continuativo per la terapia ormonale sostitutiva. Dai dati raccolti negli studi clinici è emerso un **profilo di sanguinamento molto favorevole**: il 75% delle utilizzatrici non aveva alcun sanguinamento già dopo il 3° mese di assunzione e, a 12 mesi, il 90%.

Il numero medio di giorni di sanguinamento per ciclo alla fine dello studio (13 cicli) è risultato essere di 0.9, sotto forma di spotting (Archer et al 2005).

Dal punto di vista clinico, la TOS combinata continua presenta il minimo rischio di sanguinamenti irregolari dopo due anni di amenorrea menopausale.

Protezione endometriale

I **progestinici inibiscono l'iperplasia endometriale estrogeno-indotta** facendo diminuire il numero di recettori nucleari per gli estrogeni e sopprimendo la sintesi di DNA epiteliale nel tessuto endometriale. L'aggiunta di un progestinico appropriato per almeno 10 giorni a ciclo ad una monoterapia estrogenica riduce il rischio di iperplasia e quindi quello di

sviluppare un carcinoma dell'endometrio nelle donne in postmenopausa con apparato genitale integro.

La **sicurezza a livello endometriale di E2/DRSP** è stata valutata mediante esami istologici di biopsie endometriali eseguite prima e dopo il trattamento (Archer et al 2005; Warming et al 2004).

Impatto sul profilo lipidico

Gli **estrogeni** determinano un **pattern lipidico** considerato generalmente favorevole con un **innalzamento del colesterolo HDL** e una **diminuzione di quello LDL**. Nella TOS l'aggiunta di un progestinico per la protezione dell'endometrio può contrastare gli effetti positivi degli estrogeni sul profilo lipidico, specialmente se il progestinico prescelto possiede spicata attività androgena.

In uno studio, **E2/DRSP** ha determinato **una significativa diminuzione del colesterolo totale**, mentre l'E2 da solo non ha determinato variazioni significative. La monoterapia con E2 ha inoltre determinato un aumento dei livelli medi di trigliceridi rispetto al basale, mentre E2/DRSP non ha determinato variazioni, suggerendo che DRSP possa controbilanciare l'effetto di E2 sui trigliceridi.

I livelli di colesterolo HDL sono aumentati sia con E2/DRSP che con E2. In un altro studio, **dopo due anni di terapia con E2/DRSP** è stata osservata **una diminuzione significativa nel colesterolo totale (-10%) e LDL (-13%; entrambi p<0.001 vs basale)** (Warming et al 2004). Nello stesso studio i livelli di colesterolo HDL e trigliceridi sono rimasti invariati.

Impatto sul metabolismo glucidico

In modelli animali, il DRSP ha dimostrato di non possedere alcuna attività glucocorticoide o anti-glucocorticoide.

In uno studio clinico non sono state osservate variazioni significative nei livelli di glicemia a digiuno o sulla tolleranza al glucosio in donne in postmenopausa che hanno assunto alte dosi di DRSP (10 mg/die) per 5 giorni. Risultati simili sono stati riscontrati anche in uno studio successivo.

Impatto sul rischio oncologico

Solide evidenze hanno documentato negli anni l'efficacia delle terapie ormonali sostitutive nel ridurre significativamente sintomi e segni causati dalla carenza estrogenica post menopausale (Al Azzawi et al 2010; Alexander et al 2006). Va ricordato che **ogni donna ha un rischio basale del 10-11% di avere un tumore alla mammella** senza aver mai fatto alcuna terapia ormonale, né estroprogestinica a scopo contraccettivo, né post-menopausale.

Tale rischio **aumenta** se la donna ha familiarità per tumori al seno, non ha avuto figli o non li ha allattati, se è sovrappeso o obesa, se è fisicamente inattiva, se fuma o beve più di tre unità alcoliche (30 mg di alcol) la settimana. Nella singola donna, senza terapie ormonali, **il rischio di tumore al seno può quindi salire al 13-14%**.

Sul fronte del **rischio oncologico specifico**, le evidenze finora accumulate sulle terapie sostitutive con estrogeni naturali coniugati e medrosipogesterone acetato (MAP) (WHI e successive rianalisi) consentono di affermare che:

- **sul fronte del rischio di cancro al seno**, dopo 5 anni di terapia estroprogestinica, dopo i 50 anni, rispetto al rischio basale (che varia dal 10 al 14%):
 - esiste un **minimo incremento (+0,08 per cento)** del rischio di tumore mammario solo nelle donne in terapia con estroprogestinici (rischio che passa, per esempio da 10% a 10,08%, con un incremento quindi minimo rispetto al rischio basale);
 - tale rischio mammario è invece **significativamente ridotto** nelle donne **isterectomizzate** che fanno terapia con soli estrogeni;
- **sul fronte del rischio di cancro ovarico**, una recentissima meta-analisi di 52 studi epidemiologici pubblicata su Lancet online, 13 febbraio 2015, ha dimostrato un incremento di rischio di carcinoma ovarico nelle utilizzatrici correnti di terapia ormonale sostitutiva (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). Il rischio si riduce dopo la sospensione della terapia stessa. E' presente anche per durate inferiori ai 5 anni, dopo i 50 anni. Il rischio complessivo è di **aumento di 1 carcinoma ovarico in più ogni 1000 donne che fanno terapia ormonale**. Il rischio è maggiore per il **carcinoma sieroso** [OR 1.53 (CI 1.40-1.66)] e per il **carcinoma endometrioides** [(OR 1.42 (CI 1.20-1.67)];
- **sul fronte del rischio di cancro al colon**, dopo 5 anni di terapia estroprogestinica, dopo i 50 anni è documentata **una riduzione di cancri al colon intorno al 36%** [(RR 0.64, CI 0.51-0.80)] (De Lellis Henderson et al 2010) rispetto al rischio basale. Tale riduzione è stata confermata sia in studi prospettici controllati, sia negli osservazionali, con un range protettivo che varia dal 20 al 44% in meno rispetto al rischio basale. Sfortunatamente questo **sostanziale vantaggio di effetto protettivo oncologico** viene raramente menzionato nella consulenza clinica, con un bias informativo che impedisce alla donna un sereno percorso decisionale.

Rispetto alla terapia con E2/DRSP, a dieci anni dalla entrata in commercio, le evidenze scientifiche e cliniche indicano come sul fronte oncologico tale associazione non si discosti dalle altre. A conferma di ciò sono particolarmente interessanti i dati presentati al Congresso Mondiale di Menopausa tenutosi nel 2011, relativi allo studio prospettico EURAS-HRT che ha coinvolto più di 30.000 donne e che ha messo a confronto E2/DRSP con altri preparati utilizzati in TOS, confermando tale fondamentale dato di sicurezza.

E' importante che la donna che si presenta dal medico con sintomi menopausali sia aiutata a **comprendere bene rischi e benefici presenti sia nel fare, sia nel non fare la terapia ormonale sostitutiva**, così da effettuare la scelta che presenti per lei il maggior beneficio e i minimi rischi.

Il problema cardinale, per i medici e per le donne, resta la **percezione** dei rischi legati alla terapia ormonale, percezione condizionata più da fattori emozionali che scientifici. Merita a questo proposito citare l'affermazione di S. Shapiro, tra i più qualificati esperti mondiali nel campo delle terapie ormonali sostitutive: «Over-interpretation and misrepresentation of the WHI findings have damaged the health and well-being of meno-

pausal women by convincing them and their health professionals that the risks of HT outweigh the benefits» (Shapiro et al 2014).

Benefici su qualità della vita e sessualità

I sintomi menopausali possono influenzare negativamente la qualità della vita delle donne in postmenopausa. I sintomi fisici possono sfociare in disagi psicosociali e relazionali quali la disfunzione sessuale, la diminuzione della libido, i disturbi del sonno e i disordini del tono dell'umore, l'ansia e la depressione. E' stato dimostrato che la **terapia ormonale in menopausa** è in grado di alleviare i disagi legati alla menopausa potendo **influenzare positivamente la qualità della vita**.

L'impatto di E2/DRSP sulla qualità della vita è stato valutato in uno studio su 13 cicli di assunzione utilizzando il "Women's Health Questionnaire" (WHQ) (Archer et al 2005; Hunt 2000), uno strumento validato per la valutazione specifica in questa fascia di età, composto da 36 domande atte a valutare la sintomatologia somatica e psichica. In tale studio è emerso un **miglioramento** clinicamente significativo e sovrappponibile nella **sintomatologia vasomotoria** e nei **problemi di legati al sonno** dopo 3, 7 e 13 cicli di trattamento con monoterapia E2 e combinata E2/DRSP. Quest'ultima però ha dimostrato un **miglioramento sui sintomi somatici significativamente superiore** a E2 dalla baseline alla fine dello studio.

Il medesimo risultato è stato ottenuto anche nei riguardi della valutazione di ansia/paura e depressione dell'umore. Nonostante l'attività antiandrogena del DRSP, non sono invece state notate differenze nei riguardi della **funzione sessuale**, suggerendo quindi l'**assenza di effetti negativi di questo progestinico su di essa**.

La **plausibilità del dato** è riconducibile al fatto che la funzione sessuale è multifattoriale. Sintomi e segni neurovegetativi, emotivo-affettivi, cognitivi e motori causati dalla menopausa ledono sostanzialmente l'identità sessuale della donna, la sua funzione sessuale e la relazione di coppia. Di converso, il **miglioramento di tutti i sintomi e segni secondari alla menopausa**, grazie a una terapia estrogenica mirata e con un buon progestinico, aumentano il senso di benessere, il tono dell'umore, l'energia vitale, l'immagine di sé, sia nella componente di body image che di body feeling («Come mi sento»). Ha quindi un **impatto favorevole sull'identità sessuale, sulla funzione sessuale e sulla relazione fisica di coppia**, se la relazione è ancora affettivamente significativa e non vi siano altri fattori negativi interpersonali (Al-Azzawi et al 2010; Graziottin 2008, 2010, 2014; Graziottin e Lukasiewicz 2015; Graziottin et al 2009).

Tollerabilità

E2/DRSP possiede **un buon profilo di tollerabilità**, come dimostrato negli studi clinici effettuati. Gli eventi avversi si sono verificati in modo paragonabile agli altri trattamenti a confronto, compreso il placebo. La maggior parte degli eventi avversi sono risultati lievi e transitori e non hanno determinato l'interruzione del trattamento.

Gli antagonisti dell'aldosterone, aumentando l'escrezione renale di sodio e acqua attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone, possono talvolta determinare un aumento della potassiemia in soggetti predisposti. Durante lo sviluppo di E2/DRSP è stato quindi valutato l'impatto della terapia sui livelli di potassio. Il confronto dei livelli di potassio alla baseline e dopo 1 o 2 anni di trattamento indicano che il DRSP non è associato a un aumento significativo dei livelli di potassio, anche a dosaggi elevati (3 mg) e in donne ad alto rischio (Schürmann et al 2006; Archer et al 2005; Preston et al 2005).

Conclusioni

La perdita di estrogeni e progesterone causata dall'esaurimento ovarico è responsabile dei sintomi e segni che caratterizzano menopausa e postmenopausa. Essi colpiscono la qualità di vita della donna e ne riducono in modo significativo l'aspettativa di salute.

Tale riduzione è più marcata in caso di **menopausa precoce**, ancor più se non è possibile effettuare terapia ormonale sostitutiva perché controindicata, o perché la terapia non viene proposta per un numero adeguato di anni. La concomitante riduzione età-dipendente degli ormoni sessuali di tipo androgenico (deidroepiandrosterone e testosterone, quest'ultima drastica e rapida in caso di menopausa iatrogena) aggiunge ulteriori elementi di riduzione della qualità della vita e dell'aspettativa di salute.

La **terapia etiologica** è la più efficace, quando non esistono controindicazioni maggiori. Rischi e benefici devono essere **comunicati in modo semplice e chiaro**, in modo che la donna possa effettuare una scelta informata, ponderata e serena.

La evidenze scientifiche relative alla terapia combinata continua per via orale con **E2/DRSP** indicano che è possibile avere un'eccellente profilo di **efficacia**, grazie all'ottimo controllo dei sintomi menopausali, con riduzione significativa dei segni a carico di organi e tessuti. **Sicurezza, tollerabilità, facilità d'uso e discrezione** consentono di includere la combinazione E2/DRSP tra le opzioni di prima scelta nella terapia ormonale sostitutiva di donne sintomatiche.

Bibliografia

- Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, Castelo-Branco C, Graziottin A, Kenemans P, Lachowsky M, Mimoun S, Nappi R, Palacios S, Schwenkhagen A, Studd J, Wylie K, Zahradník H-P. (FSD Education Team). Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. Climacteric. 2010 Apr; 13 (2): 103-20
- Alexander J.L, Dennerstein L, Burger H, Graziottin A. Testosterone and libido in surgically and naturally menopausal women. Womens' Health (2006) 2 (3), 459-477
- Alexander J.L, Dennerstein L, Woods N.F, Halbreich U, Kotz K, Richardson G, Graziottin A, Sherman J.J. Arthralgias, bodily aches and pains and somatic complaints in midlife women: etiology, pathophysiology and differential diagnosis. Expert Rev. Neurotherapeutics, 2007 Nov; 7 (11 Suppl): S15-26
- Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone/estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. Menopause 2005; 12: 716-27

- Babiker FA, de Windt LJ, van Eickels M, et al. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 709–19
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal Hormone Use and Ovarian Cancer Risk: individual participants meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* online 13 febbraio 2015
- Daly E, Gray A, Barlow D, et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836–40
- Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL, Templeman C, Bernstein L. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol.* 2010 Feb 15;171(4):415-25.
- Diano S, Horvath TL, Mor G, et al. Aromatase and estrogen receptor immunoreactivity in the coronary arteries of monkeys and human subjects. *Menopause* 1999; 6: 21–28
- Elger W, Beier S, Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68: 891–905
- Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, et al. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243–51
- Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric.* 2011 Feb;14(1):18-24.
- Graziottin A. Menopausa e funzione sessuale nella donna. In: Foresta C, Ferlin A, Lenzi A, Garolla A. (Eds), Riproduzione, sessualità e diversità di genere, Cleup Edizioni, Padova 2008, p. 241-25
- Graziottin A, Koochaki P.E, Rodenberg C, Dennerstein L. The prevalence of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: an epidemiological study of women in four European Countries. *The Journal of Sexual Medicine*, 2009 Aug; 6 (8): 2143-2153
- Graziottin A, Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause International* 2009; 15: 76–81
- Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. In: Creatas G, Mastorakos G. (Eds), Women's health and disease, Annals of The New York Academy of Sciences, 2010 Sep; 1205: 254-61
- Graziottin A. Recurrent cystitis after intercourse: why the gynaecologist has a say. In: Studd J, Seang L.T, Chervenak F.A. (Eds), Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 2, Suketu P, Kothari - TreeLife Media, Mumbai, India, 2014, p. 319-336
- Graziottin A. Menopausa precoce e artrosi aggressiva. In Graziottin A. (ed), Atti del Corso ECM "Menopausa precoce: dal dolore alla salute", Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano 27 marzo 2015a
- Graziottin A. Estriolo: profilo farmacologico e clinico. In: Graziottin A. (ed), Approfondimenti di farmacologia, Atti del Corso ECM "Menopausa precoce: dal dolore alla salute", Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano 27 marzo 2015b
- Graziottin A, Lukasiewicz M. Female sexual dysfunction and premature menopause. In: Lipschultz L, Pastuszak A, Perelman M, Giraldi A.M, Buster J. (Eds), Sexual health in the couple: management of sexual dysfunction in men and women, Springer 2015 (accepted, in press)
- Hayes R.D, Dennerstein L, Bennett C.M, Koochaki P.E, Leiblum S.R, Graziottin A. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril.* 2007 Jan; 87 (1): 107-112
- Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23: 113–27
- Hodis H.N, Mack W.J. The Timing Hypothesis and Hormone Replacement Therapy: A Paradigm Shift in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women. Part 1: Comparison of Therapeutic Efficacy. *J Am Geriatr Soc* 61:1005–1010, 2013.
- Hunt M. The Women's Health Questionnaire: the development, standardization, and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Quality Life Res* 2000; 9: 733–38
- Iosif CS, Batra S, Ek A, et al. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817–20
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–38
- Lawes CM, Vander HS, Law MR, et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; 24: 413–22
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668–76
- Lukasiewicz M.E, Graziottin A. Women' sexuality after gynecologic cancer. In: Studd J, Seang L.T, Chervenak F.A. (Eds), Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 2, Second Edition, Kothari Medical, Mumbai, 2015 (accepted, in press)
- Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511–18

- Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Maturitas* 2005; 51: 15–20
- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003–13
- Oelkers W, Berger V, Bolik A, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralcorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 837–42
- Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–71
- Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804
- Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W, Freundl F, Thomas K, Grillo M, Wolf A, Heithecker R. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000 Mar;5(1):16-24.
- Schürmann R, Blode H, Benda N, et al. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 867–75
- Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189–96.
- Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):4–12
- Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, Sturdee DW, Baber RJ, Panay N, Stevenson JC, Mueck AO, Burger HG. Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overtured? *Climacteric*. 2014 Jun;17(3):215-22..
- Skouby SO, Al Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8–14
- Taylor, AH, Al-Azzawi, F Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000 24:145–155
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001; 2:7
- Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103–11.
- Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–789
- White WB, Hanes V, Chauhan V, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone, and 17-beta-estradiol in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 246–53
- White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Anti-hypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–84
- Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1191–95

Alessandra Graiottin
(a cura di)

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

**MENOPAUSA
PRECOCE:
dal dolore alla salute**

MILANO - 27 MARZO 2015

CORSO ECM

**Fondazione Alessandra Graiottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraiottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	Introduzione e obiettivi del corso <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
09.00 - 09.30	Lettura inaugurale La menopausa precoce nell'adolescente <i>Vincenzina Bruni (Firenze)</i>
09.30 - 11.00	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA Moderatori: <i>Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni</i>
09.30 - 09.50	Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.50 - 10.10	Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile <i>Giovanni Biggio (Cagliari)</i>
10.10 - 10.30	Menopausa precoce, insomnia, ansia e depressione <i>Claudio Mencacci (Milano)</i>
10.30 - 11.00	Discussione
11.00 - 11.30	Coffee break
11.30 - 12.30	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ Moderatori: <i>Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu</i>
11.30 - 11.50	Menopausa precoce e salute vulvovaginale <i>Filippo Murina (Milano)</i>
11.50 - 12.10	Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione <i>Eleonora Porcu (Bologna)</i>
12.10 - 12.30	Discussione
12.30 - 13.45	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE Moderatori: <i>Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina</i>
12.30 - 12.50	Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
12.50 - 13.10	Menopausa precoce e artrosi aggressiva <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
13.10 - 13.30	Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
13.30 - 13.45	Discussione
13.45 - 14.30	Lunch

14.30 - 16.10	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI <i>Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini</i>
14.30 - 14.50	Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce <i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i>
14.50 - 15.10	Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche <i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i>
15.10 - 15.30	Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
15.30 - 15.50	Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio) <i>Daniele Grassi (Modena)</i>
15.50 - 16.10	Discussione
16.10 - 16.30	Coffee break
16.30 - 18.30	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE <i>Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini</i>
16.30 - 16.50	Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché <i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i>
16.50 - 17.10	DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce <i>Tommaso Simoncini (Pisa)</i>
17.10 - 17.30	Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia <i>Chiara Micheletti (Milano)</i>
17.30 - 17.45	Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna <i>Claudio Gustavino (Genova)</i>
17.45 - 18.00	Ruolo degli integratori in post menopausa precoce <i>Dania Gambini (Milano)</i>
18.00 - 18.30	Discussione
18.30	Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

Acido ialuronico: aspetti farmacologici e clinici	pag. 115
Nuovi sviluppi della diagnosi prenatale: implicazioni cliniche, limiti attuali, prospettive future	pag. 124
Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche	pag. 131
Palmitoiletanolamide: ruolo endogeno, profilo farmacologico ed evidenze sull'efficacia clinica	pag. 147
Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vagina	pag. 161
Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vescica	pag. 181
Estradiolo e drospirenone per il trattamento di sintomi e segni menopausali. Evidenze farmacologiche e cliniche	pag. 193