

ARTROSI AGGRESSIVA: DIAGNOSI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Alessandra Graziottin

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org*

INTRODUZIONE

L'artrosi colpisce la donna, soprattutto dopo la menopausa (Martin-Millán e Castañeda, 2013); Karsdal et Al, 2012; Talsania e Scofield, 2017; Watt, 2016, 2018). Prima della menopausa, il rapporto uomini:donne è 1:1 e l'etiologia dell'artrosi è prevalentemente post-traumatica. Dopo la menopausa, il rapporto uomini:donne è 1 a 3. È quindi appropriato considerare le articolazioni delle donne come **un bersaglio endocrino del tutto negletto**, con una dipendenza critica del processo infiammatorio e degenerativo articolare dalla carenza ormonale estrogenica (WHO, 1998; Talsania e Scofield, 2018; Watt, 2016, 2018).

L'artrosi rappresenta la patologia più diffusa, dopo le cardiovascolari, nelle donne tra i 45 e i 59 anni: ecco perché merita un'attenzione decisamente superiore all'attuale.

Sintomi, segni e limitazioni articolari diventano ancora più drammatici e invalidanti in caso di menopausa precoce, quando l'anticipata carenza estrogenica attiva un processo infiammatorio ("osteoarthritis", come correttamente definito dai Colleghi anglosassoni, che ne colgono prima il fattore fisiopatologico infiammatorio, e poi quello degenerativo-deformante) devastante dal punto di vista anatomico e funzionale, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti.

Per questo è importante condividere le conoscenze sul perché **l'artrosi è donna**. Sul perché esplode dopo la menopausa, e su quanto la terapia ormonale sostitutiva **tempestivamente iniziata** sia il primo fattore di prevenzione e cura. Con l'intento di ridurre l'infiammazione articolare e muscolare associata, scatenate dalla carenza estrogenica, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti, prima che la distruzione dell'articolazione diventi irreversibile.

L'obiettivo della presentazione è duplice:

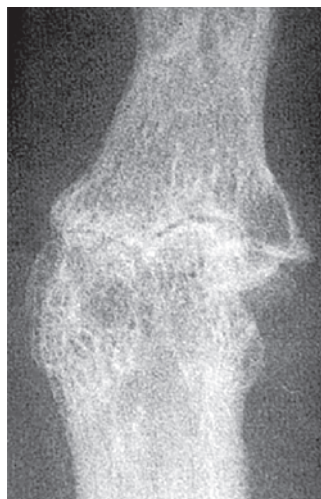
1. rivedere sinteticamente le evidenze a favore di un'ormono-sensibilità delle strutture articolari e muscolari della donna;
2. analizzare le possibilità di modulare l'evoluzione della patologia infiammatoria e degenerativa articolare con un appropriato regime terapeutico di cui può far parte anche la terapia ormonale sostitutiva, quando non controindicata, ancor più nelle donne con menopausa precoce.

DEFINIZIONE DI OSTEOARTROSI

L'osteoartrosi (OA) è **una patologia prima infiammatoria, e poi degenerativa, delle giunzioni articolari** (Hussain et al, 2018; Talsania e Scofield, 2018; Watt, 2016, 2018) [Fig.1].



Normale articolazione di un dito della mano



Dito affetto da **osteoartrosi**

A. Graziottin, 2019

Fig. 1 - Radiografia di un'articolazione del dito di una mano, normale a Sx, dove la rima articolare è perfettamente conservata, e affetta da osteoartrosi a Dx. L'infiammazione articolare, tipica della fase acuta, porta a uno stato di completa degenerazione e deformazione articolare, progressivo e irreversibile, con dolore ingravescente e perdita funzionale.

FISIOPATOLOGIA

La degenerazione della cartilagine articolare si manifesta con fessurazioni, ulcerazioni e perdita dell'intero spessore della superficie giunzionale, con parallela perdita funzionale. L'OA è la principale causa di dolori articolari nella post-menopausa. L'OA coinvolge tutte le strutture che concorrono alla giunzione articolare, includendo la cartilagine, le ossa subcondrali, i legamenti, le capsule, il tessuto sinoviale e i muscoli periarticolari (Heinegard et Al, 1998; Karsdal et Al, 2012).

Le mani, il ginocchio, l'anca e la spina dorsale sono le giunzioni maggiormente colpite. L'OA è la risultante di patologie sovrapposte, che possono essere provocate da una serie di processi biochimici di tipo infiammatorio, conseguenti e/o concomitanti a una lesione meccanica delle giunzioni. L'entità e la gravità della patologia sono molto variabili da persona a persona.

L'OA compromette la qualità di vita della donna. Il dolore articolare-giunzionale limita la vita quotidiana.

Le sue principali caratteristiche sintomatologiche includono: **immobilità, rigidità e indolenzimento, debolezza muscolare, vulnerabilità alle pressioni meccaniche.**

Altera inoltre la tipologia del sonno e riduce il recupero notturno, sintomi ancora più invalidanti nella donna giovane, nell'età che richiede il massimo dell'impegno su tutti i fronti (realizzazione personale, familiare, professionale).

L'infiammazione tissutale e sistemica causa **neuroinfiammazione e depressione**,

cui concorrono l'iperattività della microglia, l'aumento delle citochine infiammatorie, la carenza estrogenica e fattori depressogeni conseguenti al dolore, e alle molteplici e progressive limitazioni funzionali che l'artrosi impone.

Depressione e neuroinfiammazione determinano **una riduzione della soglia centrale del dolore e un'aumentata percezione del dolore**. L'evolutivezza della degenerazione artrosica peggiora i sintomi e cronicizza il dolore, **riducendo l'aspettativa di salute** della donna in postmenopausa, ancor più se giovane.

La **sindrome metabolica**, con il sovrappeso, l'aumentata produzione di citochine infiammatorie da parte del tessuto adiposo e il ridotto movimento costituiscono una condizione di maggiore vulnerabilità all'OA e di progressione più aggressiva (Bay-Jensen et Al, 2013).

OSTEOARTROSI: DIAGNOSI

La diagnosi dell'OA è **clinica (sintomi e segni) e radiologica** (O'Reilly e Doherty, 1998). La riduzione dello spazio articolare, misurato in millimetri, è tutt'ora l'unico criterio obiettivo per misurare la stabilizzazione o la progressione della malattia. Tale riduzione è dovuta all'erosione cartilaginea e alla sclerosi subcondrale (Bay-Jensen et Al, 2013).

ARTICOLAZIONI E RECETTORI ESTROGENICI

I recettori per gli ormoni sessuali sono ubiquitari in organi e tessuti. **Sono molto rappresentati anche a livello delle articolazioni: ecco perché la carenza estrogenica menopausale può causare artralgie severe fino a diventare invalidanti.**

Fino al 1995, gli unici recettori ormonali per gli estrogeni, ora chiamati **alfa**, erano stati scoperti a livello dell'ipotalamo, della mammella e degli organi genitali femminili. La scoperta, nel 1995, da parte di Kuiper e collaboratori del Karoliska Institute di Stoccolma, di un secondo tipo di recettori estrogenici, ora chiamati **beta**, ha modificato la nostra comprensione fisiopatologica. Essi mediano le azioni di tipo riparativo e antiproliferativo. I recettori beta sono ubiquitari e numericamente molto più rappresentati degli alfa. Questo aiuta a capire la molteplicità di sintomi sistemici che la donna riporta dopo la menopausa (Kuiper et Al, 1998).

In particolare:

- i **recettori alfa** mediano soprattutto **le azioni di tipo riproduttivo e proliferativo** degli estrogeni;
- i **recettori beta** ne mediano **le azioni di tipo antiproliferativo e riparativo**.

Estradiolo ed estrone interagiscono soprattutto con i recettori di tipo alfa. Estriolo e fitoestrogeni interagiscono soprattutto con i recettori di tipo beta: ecco perché hanno un'azione più "morbida" e complessivamente protettiva per i tessuti.

Questa differenza funzionale si estrinseca non solo per la diversa tipologia del recettore, ma anche per la diversa concentrazione dell'uno o dell'altro tipo a livello cellulare e tissutale. La possibilità di formare all'interno della cellula omodimeri di tipo alfa oppure di tipo beta (in cui si legano funzionalmente, rispetti-

vamente, due recettori di tipo alfa o due di tipo beta), o eterodimeri alfa+beta (in cui si uniscono due diversi tipi di recettori), aumenta la complessità del quadro biologico a livello recettoriale. Questi complessi a loro volta possono interagire con molecole aventi funzione di co-iniziatori o co-repressori, nonché con i recettori di altri ormoni sessuali.

Anche per il recettore progestinico esistono due sottotipi recettoriali, così come, sembra, per il recettore androgenico. Non ultimo, sono possibili reazioni "crociate", tra un ormone e un recettore di un'altra famiglia.

Il livello plasmatico degli ormoni sessuali è solo la punta dell'iceberg del loro effetto biologico.

L'apparato locomotorio presenta una complessa ormonosensibilità (Martin-Millán e Castañeda, 2013; Karsdal et Al, 2012; Talsania e Scofield, 2018; Watt, 2016, 2018). Questo può spiegare perché circa **il 25% delle donne in menopausa lamenta attacchi improvvisi di artralgia, dolore, rigidità, debolezza muscolare e fragilità giunzionale**, come Cecil e Archer avevano ben descritto nel loro articolo originale pubblicato nel 1926 e poi per decenni dimenticato (Cecil e Archer, 1926). All'aumentare dell'età la percentuale di artralgie e di patologie degenerative a carico dell'apparato locomotorio aumenta fino al 70% (Talsania e Scofield, 2018; Watt, 2016, 2018).

Sfortunatamente, la polarizzazione di interesse sull'osteoporosi ha reso marginale l'approccio clinico alla **funzionalità motoria**, che richiede un'integrità anatomica e funzionale delle giunzioni, della cartilagine, del liquido sinoviale e del tessuto, dei legamenti, dei tendini, dei muscoli e dei nervi, centrali e periferici, e delle ossa. **La normale densità ossea è una condizione necessaria, ma non sufficiente per mantenere la capacità motoria.** Concetto di funzionalità motoria ancora più critico nella giovane donna, che si aspetta di avere un corpo adeguato all'età. E non improvvisamente "arrugginito", rigido e dolente a causa di un'artrosi aggressiva scatenata dalla menopausa precoce.

Il Ginecologo che si occupi di menopausa e, soprattutto, di benessere e longevità femminile, è chiamato a superare l'ottica strettamente specialistica e ad aprirsi a una visione internistica della sua paziente, con un'attenzione particolare al ruolo degli ormoni sessuali nel modulare la salute, o la malattia, di ogni tessuto e organo del corpo, anche insospettato, come può essere l'articolazione.

ORMONI SESSUALI E OSTEOARTROSI EREDITARIA

La carenza di ormoni sessuali è fattore predisponente per l'OA, specialmente nelle donne.

La **prima evidenza** è epidemiologica: l'incidenza di OA aumenta rapidamente nelle donne subito dopo la menopausa. Come anticipato, da un rapporto tra uomini e donne di 1:1 fino ai 50 anni di età, il rapporto cresce a 1:3, ossia triplica per le donne dopo la menopausa.

La **seconda evidenza** è di tipo genetico, ereditario. L'artrosi a esordio menopausale o degenerativa è molto più probabile che interessi molteplici giunzioni, soprattutto delle piccole articolazioni di mani e piedi, con una progressione molto aggressiva. La vulnerabilità alla forma di artrosi più aggressiva è probabilmente dovuta ad **un polimorfismo del recettore estrogenico su base ere-**

ditaria, più evidente nelle forme ad andamento familiare. In particolare, l'OA sarebbe associata a un genotipo del recettore estrogenico PpXx, con combinazione Pvull e Xba I RFLP ("gene dell'artrosi"). Questa variante genetica del recettore estrogenico sarebbe un fattore di rischio significativo per l'OA generalizzata, ad andamento aggressivo ed esordio menopausale, con un rischio quasi raddoppiato. La più recente meta-analisi su 15.022 soggetti (Wang et Al, 2015) suggerisce che il polimorfismo del recettore estrogenico alfa rs2234693 sia associato a un rischio aumentato di artrosi del ginocchio. Questo potrebbe spiegare la familiarità di questa forma di artrosi.

L'OA determina parallele **alterazioni ossee**, che includono: aumentato *turnover* dell'osso subcondrale, ipomineralizzazione della struttura trabecolare, formazione di osteofiti e sclerosi del piatto subcondrale (Karsdal et Al, 2014). L'infiammazione, anche articolare, conseguente alla carenza estrogenica è un altro aspetto critico, ben documentato nell'animale (Martín-Millán e Castañeda, 2013).

OSTEOARTROSI DOPO LA MENOPAUSA

Le manifestazioni sintomatologiche tipiche dell'artrosi a esordio menopausale includono:

- dolore causato dall'infiammazione;
- interessamento di una o più giunzioni più seriamente sintomatiche;
- sintomo di rigidità articolare e segni (deformazione articolare, versamento, fragilità giunzionale) determinati dai processi degenerativi a livello giunzionale;
- modificazioni strutturali lente e sintomatiche a livello giunzionale;
- minima correlazione tra gravità dei sintomi e danno funzionale;
- forte associazione tra aumento dell'età e gravità della patologia;
- coinvolgimento prevalente delle articolazioni di ginocchio, anca, spina dorsale a livello cervicale e lombosacrale, e della prima falange metatarsale.

TOS, OSTEOARTRITE E OSTEOARTROSI: EVIDENZE CLINICHE

Dati in vitro indicano che gli estrogeni rallentano l'invecchiamento di cellule sinoviali e mesenchimali (Breu et Al, 2011). Dal punto di vista clinico, esistono dati molto favorevoli circa il ruolo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) nell'osteoartrosi, con alcuni chiaroscuri probabilmente dovuti sia a una eterogenea eziologia della patologia, sia all'effetto ben diverso che la TOS può avere a seconda che la si inizi subito dopo la menopausa, quando compaiono i primi sintomi e segni della fase infiammatoria articolare, o dopo alcuni anni, quando la fase degenerativa, caratterizzata dalla deformazione articolare, irreversibile, si è già instaurata.

La maggior parte degli studi risale a prima del 2002, quando il mal disegnato studio statunitense *Women's Health Initiative* (WHI) ha terrorizzato il mondo con i possibili effetti negativi delle terapie ormonali sostitutive e bloccato di fatto tutti gli studi che miravano a testare l'effetto della terapia ormonale sostitutiva su diversi organi e tessuti. Solo recentemente sono ripresi gli studi, so-

prattutto sperimentali, sull'animale, volti ad analizzare la fisiopatologia dell'artrosi post-menopausale e il ruolo patogenetico della perdita degli estrogeni nella progressione della stessa. Pur con queste limitazioni, il ruolo protettivo degli estrogeni, iniziati subito dopo la menopausa, emerge con particolare e crescente evidenza.

Sei studi epidemiologici hanno dimostrato che **donne trattate con TOS hanno un minor rischio di osteoartrosi** (Wolfe et Al, 1994; Nevitt et Al, 1996; Spector et Al, 1997; Felson e Nevitt, 1998; Hannan et Al, 1990; Zhang et Al, 1998). Tutti hanno mostrato un'inversa associazione tra uso di TOS e rischio di OA. In uno studio di prevalenza focalizzato sul rischio di OA in utilizzatrici correnti di estrogeni paragonate a non utilizzatrici, Spector e collaboratori (1997) hanno trovato **una significativa riduzione del rischio di OA radiologica del ginocchio, con una riduzione di quasi il 70% (OR=0.31), e dell'articolazione interfalangea distale, con una riduzione di circa il 50% (OR=0.48), tra le utilizzatrici di estrogeni**. Nello studio di prevalenza più ampio (n=4366) su quest'argomento, Nevitt e collaboratori (1996) hanno trovato che le utilizzatrici correnti di estrogeni hanno **un rischio più basso di OA rispetto alle non utilizzatrici, ridotto di circa il 38% (OR= 0.62)**. Il rischio di artrosi tra le utilizzatrici correnti che ne facevano uso da più tempo **era ancora più basso (OR=0.57)**. Dallo studio Framingham (Hannan et Al, 1990), uno studio prospettico di coorte condotto su 551 donne di età compresa tra 63 e 91 anni, risulta che in donne sottoposte a TOS si evidenzia, a otto anni dall'inizio della terapia, **una diminuzione del rischio di artrosi del ginocchio radiologicamente documentata del 60% (OR=0.4)** rispetto alle donne di controllo non sottoposte a TOS.

Studi recentissimi confermano l'effetto protettivo della TOS, con una riduzione media del 30% (OR=0.70) nella progressione dell'artrosi (Jung et Al, 2018). Le ragioni di questo effetto protettivo sono riassunte nel **Box 1**.

La TOS, **purché iniziata subito dopo la menopausa**, può ridurre l'incidenza e la progressione dell'osteoartrosi attraverso molteplici azioni, dirette e indirette, che agiscono sull'intero scenario di organi e tessuti che contribuiscono alla competenza motoria. Essa infatti:

- rallenta l'infiammazione e la degenerazione delle cartilagini articolari (Imgenberg et Al, 2013);
- mantiene e/o aumenta la densità ossea, contrastando la tendenza menopausale a osteopenia e osteoporosi;
- mantiene il trofismo dei legamenti e dei tendini;
- riduce la tendenza alla sarcopenia;
- determina neuroplasticità centrale e periferica, e mantiene la velocità dei processi centrali di elaborazione delle informazioni da cui dipende anche la velocità di riflessi che consente o meno alla donna di avere un ottimale coordinamento motorio.

Box 1 - TOS: perché può ridurre la comparsa e la progressione dell'artrosi?

SINERGIA TRA STILI DI VITA E TOS NELLA MODULAZIONE DELL'ARTROSI

Tutte queste azioni favorevoli vengono potenziate da **stili di vita appropriati**:

- **attività fisica aerobica quotidiana**: almeno 30 minuti, meglio un'ora, con attenzione alla mobilitazione di tutte le articolazioni;
- **alimentazione sana**, con riduzione o eliminazione dei cibi che appaiono avere un ruolo pro-infiammatorio sull'articolazione;
- **mantenimento del normale peso corporeo**: sovrappeso e obesità hanno un effetto deleterio sull'artrite/artrosi, con molteplici meccanismi:
 - **aumento del carico biomeccanico sulle articolazioni**: se una persona pesa venti chili in più rispetto al peso ideale, è come se avesse sulle spalle uno zaino di 20 chili per tutto il giorno, e questo accelera l'infiammazione, la degenerazione e la distorsione dei capi articolari;
 - **riduzione della motilità**, con tendenza a muoversi sempre meno, in un circolo vizioso patogeno;
 - **depressione da citochine infiammatorie**, prodotte dal tessuto adiposo, che da un lato inibisce ulteriormente la tendenza al movimento e dall'altro aumenta il bisogno di cibi compensatori che aumentano la sindrome metabolica e l'aumento ponderale ad essa correlato.

SARCOPENIA: INTERAZIONI FUNZIONALI ED ENDOCRINE A LIVELLO MUSCOLARE

La massa muscolare tende a deteriorarsi (sarcopenia) con l'età, con un fattore aggravante dato dalla menopausa. Oltre alla massa, si riducono anche il tono, la forza e la performance motoria, con aumento del rischio di cadute, di fratture e di invalidità (Marzetti et Al, 2017). Numerosi fattori concorrono a ridurre la massa, il tono e la performance muscolare:

- **inattività fisica e insufficiente allenamento**, molto frequente nelle donne;
- **immobilità secondaria** al dolore giunzionale e all'osteoartrosi;
- **perdita di stimoli trofici a livello della placca neuromuscolare**, secondaria alla riduzione degli stimoli nervosi colinergici finalizzati a indurre la contrazione muscolare, coordinando i movimenti volontari;
- **caduta del livello di estrogeni, legata alla menopausa, e degli androgeni, legata all'invecchiamento**. Testosterone e DHEA si riducono nelle donne dopo i 20 anni: a 50 anni, in menopausa fisiologica, la donna ha già perso mediamente il 50% del testosterone e il 70% del DHEA, con perdita di un fattore trofico specifico per tutte le strutture del muscolo. Il testosterone e il DHEA, a dosi fisiologiche, possono avere un effetto anabolizzante che contrasta la tendenza alla sarcopenia e alla fragilità dopo la menopausa (Birzniece et Al, 2013).

Sovrappeso, aumento di citochine e adipochine, nonché sregolazioni endocrine complesse (estrogeniche e tiroidee) secondarie al dismetabolismo, possono ulteriormente contribuire al peggioramento del quadro infiammatorio articolare, al sovraccarico biomeccanico delle articolazioni degli arti inferiori e della colonna, e all'artrosi che ne consegue.

TERAPIA DELL'OSTEOARTROSI

La terapia dell'osteoartrosi è articolata: richiede adeguati stili di vita, con riduzione del peso e attività fisica quotidiana, alimentazione appropriata, terapia medica e chirurgica. La perdita di peso e l'allenamento fisico sono solitamente le prime raccomandazioni per il trattamento dell'osteoartrosi.

La **terapia medica** comprende farmaci sintomatici, fra cui analgesici, ibuprofene, aspirina, acido alfa-lipoico e palmitoiletanolamide (per l'azione sul mastocita e sulla microglia), e corticosteroidi. La glucosamina solfato (Reginster et Al, 2001; Runhaar et Al, 2016), in sinergia con dieta e attività fisica, ha crescenti evidenze di efficacia, così come l'acido ialuronico. La vitamina D sembra essere preziosa anche nella riduzione del dolore da artrite/artrosi del ginocchio (Glover et Al, 2015). Prodotti fitoterapici a base di curcuma possono concorrere alla riduzione del dolore da infiammazione articolare, con minori effetti collaterali rispetto agli anti-infiammatori non steroidei: tuttavia si tratta di osservazioni cliniche non sostenute da evidenze controllate.

Uno spazio particolare, in donne con OA a esordio menopausale, può avere la TOS che può modulare la progressione della malattia sia per effetto trofico diretto sulle diverse componenti della giunzione articolare, sia per le molteplici azioni centrali e periferiche.

Tra le azioni centrali della TOS va segnalato **l'effetto trofico sul sistema nervoso centrale e, conseguentemente, sulla neuro e psicoplasticità** da cui dipende il minor deterioramento non solo cognitivo ma anche della prontezza di riflessi, essenziale per anticipare cadute altrimenti rovinose, e della competenza motoria neuromuscolare. Le azioni periferiche della TOS sulle articolazioni sono riassunte in **Box 2**.

La **terapia chirurgica** è invece limitata a forme di osteoartrosi gravi e invalidanti, che possono richiedere la sostituzione dell'articolazione con protesi (specialmente al ginocchio e all'anca).

CONCLUSIONI

L'artrosi rappresenta una malattia infiammatoria e degenerativa, progressiva e invalidante, che colpisce particolarmente le donne, soprattutto dopo la menopausa. Questa vulnerabilità è accentuata in circa il 25% delle donne, che presentano un'artrosi aggressiva già nei primi due anni dopo la menopausa, a causa di un polimorfismo del recettore estrogenico alfa. Il quadro sintomatologico e obiettivo può diventare drammatico nelle forme a esordio giovanile, a causa di una menopausa precoce.

L'artrosi accentua la vulnerabilità alla sarcopenia, alla perdita quindi di massa, tono e performance muscolare, per l'infiammazione locale e sistemica e la ridotta mobilità ad esse associata.

Un'appropriata TOS, **iniziata precocemente**, subito dopo la menopausa, può rallentare il deterioramento delle diverse componenti che concorrono alla funzionalità motoria, in sinergia con un adeguato movimento fisico e altre terapie mediche, quando indicate.

- **Modulazione della maggiore vulnerabilità articolare alla carenza estrogenica nelle donne con polimorfismo del recettore estrogenico**, più evidente nelle artrosi aggressive ad andamento familiare, che potrebbe quindi essere attenuata da una tempestiva e ben personalizzata terapia ormonale. L'esperienza clinica dell'Autrice conferma questo ruolo protettivo, proprio nelle donne a più alto rischio di artrosi aggressiva.
- **Effetto trofico sul muscolo, con miglioramento del tono, della forza e della performance**, di progestinici ad azione androgenica, quali il noretisterone, del tibolone, del testosterone, a dosi appropriate per la donna, e del DHEA. Un miglior trofismo muscolare potrebbe aumentare l'incentivo della donna a mantenere quell'attività fisica che costituisce uno dei presidi principe per invecchiare in salute fisica, anche osteoarticolare, e psichica.
- La scelta di terapie estrogeniche in continua, possibilmente con somministrazione transdermica (cerotto o gel), è particolarmente indicata in caso di patologie infiammatorie quali l'artrosi aggressiva, **perché livelli plasmatici stabili di estradiolo riducono la degranolazione mastocitaria, agendo su uno dei fattori critici dell'infiammazione e del dolore, a livello sia articolare, sia cerebrale.**

Box 2 - Azioni periferiche della TOS a livello articolare

Bibliografia

- Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, Christiansen C, Meulenbelt I, Karsdal MA. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause*. 2013 May; 20(5): 578-86
- Birzniece V, Umpleby MA, Poljak A, Handelsman DJ, Ho KK. Oral low-dose testosterone administration induces whole-body protein anabolism in postmenopausal women: a novel liver-targeted therapy. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 29; 169(3): 321-7
- Breu A, Sprinzing B, Merkl K, Bechmann V, Kujat R, Jenei-Lanzl Z, Prantl L, Angele P. Estrogen reduces cellular aging in human mesenchymal stem cells and chondrocytes. *J Orthop Res*. 2011 Oct; 29(10): 1563-71
- Cecil M, Archer PH. Degenerative Osteoarthritis. *JAMA* 87: 741-746, 1926
- Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 10: 269-272, 1998
- Glover TL, Horgas AL, Fillingim RB, Goodin BR. Vitamin D status and pain sensitization in knee osteoarthritis: a critical review of the literature. *Pain Manag*. 2015; 5(6): 447-53
- Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1990 Apr; 33(4): 525-32
- Heinegard D, Byliss M, Lorenzo P. Biochemistry and metabolism of normal and osteoarthritic cartilage. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds), *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford, 75-84, 1998
- Hussain SM, Cicuttini FM, Alyousef B, Wang Y. Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review. *Climacteric*. 2018 Apr; 21(2): 132-139
- Imgenberg J, Rolauffs B, Grodzinsky AJ, Schünke M, Kurz B. Estrogen reduces mechanical injury-related cell death and proteoglycan degradation in mature articular cartilage independent of the presence of the superficial zone tissue. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Nov; 21(11): 1738-45
- Jung JH, Bang CH, Song GG, Kim C, Kim JH, Choi SJ. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018 Dec 21 [epub ahead of print]
- Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int*. 2012 Dec; 18(4): 139-46
- Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Lories RJ, Abramson S, Spector T, Pastoureau P, Christiansen C, Attur M, Henriksen K, Goldring SR, Kraus V. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb; 73(2): 336-48
- Kuiper G.G. Lemmen J.G. Carlsson B.O. Corton J.C. Safe S.H. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 139, 10, 4252-4263, 1998

- Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul; 80 (4): 368-73
- Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb; 29 (1): 11-17
- Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE et al. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women. *Arch. Intern. Med*: 156: 2073-2080, 1996
- O'Reilly S, Doherty M. Clinical features of Osteoarthritis and standard approaches to the diagnosis. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds), *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford, 197-217, 1998
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 251-255
- Runhaar J, Deroisy R, van Middelkoop M, Barretta F, Barretta B, Oei EH, Vroegindeweij D, Giacobelli G, Bruyère O, Rovati LC, Reginster JY, Bierma-Zeinstra SM. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb; 45 (4 Suppl): S42-8
- Spector TD, Nandra D, Hart DJ et al. Is Hormone Replacement Therapy protective for hand and knee Osteoarthritis in women? The Chingford study. *Ann Rheum Dis*. 56: 432-434, 1997
- Talsania M, Scofield RH. Menopause and Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 May; 43 (2): 287-302
- Wang Q, Yan XB, Sun QQ, Hu AM, Liu HL, Yin YW. Genetic polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and susceptibility to osteoarthritis: evidence based on 15,022 subjects. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jun; 31 (6): 1047-55
- Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Jan; 83: 13-8
- Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health*. 2018 Mar; 24 (1): 34-43
- Wolfe R, Malchau H, Altman R, Hochberg M. Post menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in OA & RA. *Arthritis Rheum*. 37: S321, 1994
- World Health Organization. Injury Burden and Disease Tables. Table 30: Leading causes of Burden of Diseases, European Region, High income countries, both sexes, 1998; Table 32: Leading causes of Burden of Diseases, European Region, Low and Middle income countries, both sexes, 1998, <http://www.int/violence-injury-prevention/pages/injurybofDtables.htm>
- Zhang Y, Timothy E, McAlindon et al. Estrogen Replacement therapy and worsening of Radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis & Reum*. 41 (10): 1867-1873, 1998





**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>