

ESTROPROGESTINICI VERSO ORMONI BIOIDENTICI: QUANDO, A CHI E PERCHÉ

Franca Fruzzetti

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva

Divisione di Ostetricia e Ginecologia a Indirizzo Oncologico, Università degli Studi di Pisa

INTRODUZIONE

Attualmente è disponibile un gran numero di preparati estro-progestinici. Usati come contraccettivi il loro meccanismo di azione include l'inibizione della ovulazione, alterazioni del muco cervicale, modificazioni dell'endometrio atte a non favorire l'annidamento. Oltre tale effetto, l'uso dei contraccettivi ormonali consente di beneficiare di altri effetti positivi quali la riduzione del rischio di carcinoma ovarico, endometriale e del colon retto, il controllo del sanguinamento mestruale, la riduzione del dolore pelvico ciclico (Bahamondes et al, 2015). Al di là di tale effetto il loro uso può essere inoltre rivolto a contrastare, laddove presenti, sintomi da carenza estrogenica come si può verificare in tutte le condizioni in cui l'ovaio cessa temporaneamente o definitivamente la sua attività di organo endocrino.

Gli attuali estroprogestinici (EP) sono il risultato di una continua ricerca volta a minimizzare gli effetti collaterali legati all'assunzione di steroidi ed a esaltarne invece gli indiscutibili benefici. In particolare, ciò a cui si è assistito è stata una progressiva riduzione della dose di etinilestradiolo (EE) e la sintesi di nuovi progestinici (Golobof e Kiley 2016). La necessità di avere preparati EP con dosi basse di EE è stata soprattutto stimolata dall'evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di EP contenenti alte dosi di EE (Cagnacci 2017). Non trascurabile è stata anche la necessità di ridurre al minimo gli effetti collaterali minori quali la nausea, la tensione mammaria e la ritenzione idrica. Sulla base di queste osservazioni la dose di EE nei preparati EP è stata gradualmente ridotta da 150 mcg a 50 mcg, a 30 mcg, 20 e 15 mcg al giorno. Di recente è stato anche valutato, con successo, l'uso degli estrogeni naturali (Fruzzetti et al, 2012).

ESTRADIOLO VS ETINILESTRADIOLO

L'estradiolo è il più potente estrogeno naturale ed è il principale estrogeno secreto dalle ovaie. In generale mostra una potenza inferiore all'etinilestradiolo, legata alla sua minore biodisponibilità (Kuhl 2005). A livello epatico determina infatti un minore effetto sulla sintesi epatica delle proteine quali SHBG, HDL-colesterolo, angiotensinogeno, fattori della coagulazione. In generale 1-2 mg di estradiolo corrispondono agli effetti di 5-10 mcg di etinilestradiolo. Solo a livello vaginale 2 mg di estradiolo hanno gli stessi effetti di 20 mcg di etinilestradiolo, che è la dose presente nelle pillole a bassissimo contenuto estrogenico. Per tali motivi gli estrogeni naturali sono stati soprattutto utilizzati in postmenopausa, perché capaci di assicurare un effetto clinico a fronte di un minore impatto metabolico.

Tuttavia fin dal 1970 grandi sforzi sono stati fatti per sviluppare pillole con estradiolo come componente estrogenica (Fruzzetti et al, 2012). Il maggiore ostacolo

è stato il controllo del ciclo: un ostacolo superato in due modi. In primo luogo, utilizzando un sistema multifasico dove l'estradiolo è associato a un progestinico a elevata potenza progestinica come il dienogest; in secondo luogo, utilizzando l'estradiolo in associazione al nomegestrolo acetato, progestinico anch'esso a elevata potenza progestinica e lunga emivita (46 ore), e pertanto capace di garantire un'importante stabilità endometriale. Queste formulazioni minimizzano il rischio di *spotting/break-through bleeding*: ma sicuramente il pattern di sanguinamento differisce da quello delle pillole con EE, soprattutto per una maggiore incidenza di cicli con flusso assente. Dall'altra parte, però, ciò ha consentito di avere a disposizione preparati con effetti metabolici totalmente diversi dalle pillole con EE. Gli studi infatti dimostrano il minore, se non del tutto assente, impatto delle pillole con estradiolo sulla coagulazione, sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati, sulla pressione arteriosa, il che rende ovviamente il loro uso più sicuro da un punto di vista metabolico (Junge et al, 2011; Klipping et al 2011; Gaussem et al, 2011; Ågren et al, 2011).

CONCLUSIONI

La scelta terapeutica deve tenere conto di tali differenze soprattutto nelle condizioni in cui è previsto un trattamento cronico come in tutte le disgenesi gonadiche e nella menopausa precoce. In considerazione degli scarsi effetti metabolici, il loro uso può trovare particolare campo di applicazione nella donna dopo i 40 anni, anche se al momento attuale non esistono studi di confronto che dimostrino la reale maggiore sicurezza degli estrogeni naturali vs l'etinilestradiolo in questa fascia di età.

La maggiore sicurezza metabolica di questi preparati non esclude tuttavia la necessaria valutazione dei fattori di rischio individuali, che rappresentano a oggi un limite alla prescrizione in generale delle associazioni estro-progestiniche qualunque sia il tipo di estrogeno in esse contenuto.

Bibliografia

- Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011 Dec; 16 (6): 444-57
- Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. Hum Reprod Update. 2015; 21: 640-51
- Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017; 22: 191-199
- Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol. 2012; 28: 400-8
- Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, Aiach M, Scarabin PY. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17B-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost. 2011; 105: 560-567
- Golobof A, Kiley J. The current status of oral contraceptives: progress and recent innovations. Semin Reprod Med. 2016; 34: 145-51
- Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. Clin Drug Investig. 2011; 31: 573-584
- Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Drugs R D. 2011; 11: 159-170
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (Suppl 1): 3-63



**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>