

# LE ALTERNATIVE AGLI ORMONI: SERMS, FITOTERAPIA, ACIDO IALURONICO, ACIDO ALFA-LIPOICO, PROBIOTICI

**Dania Gambini**

*Dipartimento di Ginecologia, Ospedale San Raffaele, Milano*

La terapia non ormonale in menopausa è da sempre fonte di ricerca e studio in ambito medico ginecologico. I sintomi vasomotori rappresentano il cardine della sintomatologia menopausale, e colpiscono più del 75% delle donne con una durata media di 5-7 anni, sebbene il 20-25% ne soffra per un tempo più lungo (10-15 anni) e un 5-10% per tutta la vita. La terapia ormonale rappresenta sicuramente la scelta più efficace nel controllo della sintomatologia menopausale, ma nei casi in cui non si possa (per la presenza di controindicazioni assolute) o non si voglia (per scelta personale) ricorrere agli ormoni, la terapia non ormonale svolge un ruolo fondamentale per migliorare la qualità di vita. Si stima che il 50-80% delle donne utilizzi proprio la terapia non ormonale per il controllo della sintomatologia vasomotoria. Le alternative non ormonali per il controllo della sintomatologia menopausale sono diverse e molteplici, ognuna con un'indicazione specifica basata sui dati presenti in letteratura, in termini di efficacia, tollerabilità e limiti di utilizzo.

## SERMS

Si tratta di modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, con funzione agonista e antagonista nei differenti tessuti. Nella pratica clinica sono utilizzati per prevenire e trattare il cancro alla mammella e l'osteoporosi; hanno anche ruolo nell'affrontare le problematiche menopausali (Liu et al, 2017).

Il **tamoxifene** svolge un'azione agonista estrogenica a livello del fegato, dell'osso e dell'utero, e antagonista estrogenica a livello della mammella e del cervello. Da questa affinità per i recettori degli estrogeni, già nel 1978 il suo utilizzo è stato approvato come terapia adiuvante nelle donne con cancro al seno ER positivo. Nell'uso clinico previene la perdita della massa ossea e migliora il profilo lipidico. Tuttavia aumenta, tra l'altro, il rischio di carcinomi all'endometrio e la cataratta.

Il **raloxifene** ha un'azione estrogenica sull'osso e antiestrogenica sulla mammella e sull'utero; al dosaggio di 60 mg/die è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e come prevenzione del cancro mammario invasivo nelle donne ad alto rischio. Nell'uso clinico, può dare però peggioramento, anche severo, dei sintomi vasomotori e neurovegetativi. L'**ospemifene** svolge un ruolo estrogenico a livello del cervello, dell'osso e della vagina; un'azione antiestrogenica a livello della mammella, mentre non ha azione su utero e cuore. Nel 2013 la *Food and Drug Administration* (FDA) lo ha approvato al dosaggio di 60 mg/die come trattamento per la dispareunia moderata/severa. L'ospemifene infatti porta a un ispessimento dello strato delle cellule vaginali superficiali, a una riduzione delle cellule parabasali e a un miglioramento del pH vaginale e della secchezza. Come emerge da una

meta-analisi recente su un campione di più di 2000 pazienti, il trattamento con 60 mg/die di ospemifene ha determinato un miglioramento della secchezza vaginale e della dispareunia rispetto ai controlli trattati con placebo. Inoltre, in ambito di sicurezza e tollerabilità, sia a distanza di 12 settimane sia a 52 settimane, non ha determinato un aumento dell'insorgenza di vampate, infezioni alle vie urinarie, cefalea, eventi trombotici e cardiovascolari. Sempre da questo studio è emerso un ispessimento clinicamente non significativo della rima endometriale nelle donne trattate con ospemifene rispetto ai controlli (Di Donato et al, 2019a; Di Donato et al, 2019b). Nel 2015 è stato autorizzato in Europa per il trattamento dei sintomi moderati/severi di atrofia vulvo-vaginale (AVV) in donne in postmenopausa che non sono candidate a terapia estrogenica locale. Vi è indicazione al suo utilizzo anche nelle donne con pregresso cancro alla mammella e atrofia vulvo-vaginale solo alla conclusione delle terapie per il cancro, incluse le terapie adiuvanti. Nell'uso clinico l'impatto sulla secchezza è molto favorevole. Va però chiaramente specificato alle pazienti che il farmaco va assunto al pasto più importante della giornata, in quanto questa variabile può modificare notevolmente la quantità di farmaco effettivamente assorbita e quindi l'efficacia clinica.

Il **bazedoxifene** svolge azione estrogenica a livello dell'osso, e antagonista sulla mammella e sull'utero. La sua combinazione con estrogeni coniugati equini sfrutta il meccanismo antagonista del bazedoxifene mantenendo i benefici della terapia estrogenica. Nel 2013 è stato approvato dalla FDA per il trattamento delle vampate e dell'osteoporosi. Nell'uso clinico molte pazienti segnalano il riemergere di moderati sintomi neurovegetativi, in particolare un sonno meno riposante e lievi vampate, anche notturne. Il pH vaginale tende a restare alto, intorno a 6.5-7. L'azione sull'osso è positiva, soprattutto se associata ad attività fisica quotidiana e al miglioramento degli stili di vita.

## FITOESTROGENI

Sono molecole con attività simil-estrogenica, contenute naturalmente in piante, frutta e verdura, metabolizzate a livello intestinale e convertite in forme attive. Sono divisi in tre gruppi principali: isoflavoni, lignani e cumestani. Gli isoflavoni si trovano comunemente nei legumi, in particolare nei semi di soia e derivati; i lignani si trovano nei semi di lino e in alimenti ricchi di fibre come crusche e fagioli; alimenti ricchi di cumestani sono i germogli di erba medica e trifoglio.

I fitoestrogeni si legano al recettore per gli estrogeni con un'attività da 100 a 1000 volte inferiore rispetto agli estrogeni stessi. Hanno una maggiore affinità per i recettori  $\beta$  (presenti ubiquitariamente a livello dell'ovaio, SNC, dei polmoni, dei vasi sanguigni) rispetto al recettore  $\alpha$ , presente soprattutto a livello della mammella, dell'utero e della vagina (ne deriva una conseguente sicurezza di azione).

Tra i fitoestrogeni, la soia e gli isoflavoni sono le molecole più comunemente utilizzate e studiate per il trattamento dei sintomi della menopausa. Recenti studi hanno dimostrato come il più potente isoflavone sia la genisteina, da cui deriva la daidzeina che viene poi metabolizzata a livello intestinale in equolo.

È nota in letteratura l'efficacia dei prodotti contenenti equolo: esso determina una riduzione dei sintomi vasomotori e della perdita di massa ossea, non causando né ispessimento endometriale né proliferazione cellulare a livello mammario (ha un'elevata affinità per il recettore  $\beta$  degli estrogeni) (Chen et al, 2015).

Per un'integrazione nutraceutica ottimale si cerca spesso una combinazione di più molecole con effetti sinergici; in particolare, negli ultimi anni si è sviluppata l'associazione con resveratrolo e quercetina, entrambi con potere antiossidante e antinfiammatorio con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare. Diversi studi presenti in letteratura descrivono come i fitoestrogeni portino a una riduzione della frequenza delle vampate ma non determinino un miglioramento del Kuppermann Index: non hanno quindi una completa azione sostitutiva di fronte al quadro sintomatologico di carenza ormonale (Roberts et al, 2014), per cui risulta utile il ricorso alla combinazione di diversi prodotti al fine di sfruttare la sinergia dei componenti e la loro differente azione per contrastare la varietà della sintomatologia della menopausa. Attualmente manca un reale consenso medico all'utilizzo dei fitoestrogeni: i dati contrastanti e incompleti sono dovuti essenzialmente a differenze legate al tipo di composto e al relativo dosaggio, alla durata dello studio, alla mancanza di studi di controllo e a differenti scale utilizzate per valutare l'efficacia clinica.

### **EMAS position statement (2015)**

Dalle posizioni della Società Europea della Menopausa emerge come non tutte le terapie non ormonali siano efficaci per il trattamento dei sintomi menopausali. L'esercizio fisico da solo non porta a una riduzione delle vampate e delle sudorazioni notturne, ma determina un miglioramento della qualità di vita, con benefici sulla funzione cognitiva e una riduzione significativa della mortalità. Nell'ambito della medicina alternativa è emerso il ruolo dell'agopuntura per il controllo delle vampate come possibile approccio terapeutico. EMAS sottolinea i dati contrastanti e non conclusivi dei fitoestrogeni sulla riduzione della frequenza delle vampate, riconoscendo comunque, fra tutti i preparati, la maggiore efficacia della genisteina. Tra i farmaci non ormonali, gli SSRI, e in particolare la paroxetina, portano a una significativa riduzione della frequenza e dell'intensità delle vampate. Anche gli SNRI (inibitori del reuptake della noradrenalina) hanno efficacia sulla sintomatologia vasomotoria. I GABAergici, efficaci per il controllo della sintomatologia vasomotoria, sono inficiati da notevoli effetti collaterali, così come i  $\beta$ -bloccanti, che portano a una riduzione della frequenza cardiaca e dell'ansia mentre non determinano né la riduzione delle vampate né il miglioramento dell'insonnia (Mintzioria et al, 2015).

### **NAMS position statement (2015)**

La North American Menopause Society (NAMS) ha evidenziato l'utilità della paroxetina per il controllo dei sintomi menopausali (rappresenta infatti l'unico farmaco raccomandato dalla FDA per il trattamento della sintomatologia vasomotoria). Tra i fitoestrogeni, l'equolo è l'unico prodotto interessante considerati i risultati circa la sua efficacia (NAMS 2015).

## ACIDO IALURONICO

Si tratta di un polisaccaride naturale che forma la matrice extracellulare della cute, delle mucose e della cartilagine. La sua proprietà fondamentale è quella di conservare fra le maglie una notevole quantità di acqua, determinando l'elasticità e la consistenza tissutale. Se ne è vista l'efficacia con preparati topici sulla riduzione della secchezza, del prurito e del pH vaginale delle donne in menopausa, con miglioramento dei sintomi urinari. Anche somministrato per via orale, l'acido ialuronico mostra un'efficacia significativa sulla prevenzione delle ricorrenti infezioni urinarie in menopausa (Jokar et al, 2016; Torella et al, 2016).

## ACIDO ALFA-LIPOICO

L'acido alfa-lipoico (o acido tiottico) fu isolato per la prima volta nel 1951 da estratti di fegato; emerse fin dai primi studi clinici una sua azione nel trattamento della neuropatia diabetica. Ha un'origine endogena; si concentra a livello mitocondriale e svolge un'importante azione antiossidante, antinfiammatoria, e sul metabolismo energetico e ipoglicemizzante. L'acido alfa-lipoico ha una comprovata azione sul dolore neuropatico. Agisce a livello periferico sull'infiammazione e la neuropatia, mentre a livello centrale ha ruolo nella sensibilizzazione spinale. Inoltre, sempre mediante finissimi meccanismi di biologia molecolare, la sua azione di inibizione del catabolismo osseo risulta particolarmente indicata per ridurre il riassorbimento della massa ossea in menopausa, contrastando l'osteoporosi (Mousavi et al, 2019).

## PROBIOTICI

La progressiva riduzione dei livelli estrogenici e degli ormoni sessuali modifica l'attività delle ghiandole digestive dell'intero apparato intestinale (ghiandole salivari, gastriche e intestinali), con conseguenti modificazioni della quantità e della composizione delle secrezioni da prodotte. Ne derivano tipicamente difficoltà digestive, alterazioni dell'alvo e modifiche del microbiota intestinale, da cui dipendono lo stato di salute in generale, la digestione degli alimenti e la fermentazione (si assiste in particolare a un incremento della produzione di gas, con meteorismo e gonfiore intestinale). Tutto ciò è legato all'attività del sistema serotoninergico, localizzato nell'intestino per più del 90% (asse intestino-cervello): il cervello viscerale è meritevole di attenzione anche da parte del ginecologo. Ne deriva l'importanza dell'utilizzo dei probiotici per garantire una corretta attività intestinale, anche in menopausa

### Bibliografia

- Chen M-N et al, 2015 Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*; 18:260-269
- Di Donato V et al, 2019a. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas Mar*; 121: 86-92
- Di Donato V et al, 2019b. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas Mar*; 121: 93-100

- Jokar A, 2016. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. NIJCBNM Vol 4, No 1
- Liu JH et al, 2017. NAMS PRACTICE PEARL Is there a SERM in your menopause toolkit? NCMP Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 24, No. 3, pp. 320-321
- Mintzioria G et al, 2015. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. Maturitas 81; 410-413
- Mousavi SM, 2019. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Nutrition 59; 121-130
- NAMS, 2015. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society Menopause. Menopause. 2015 Nov; 22 (11): 1155-72
- Roberts H et al, 2014. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. Maturitas 78; 79-81.
- Torella M et al, 2016. Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 207; 125-128



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

[www.fondazionegraziottin.org](http://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***



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

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

