

Menopausa precoce e artrosi aggressiva

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

L'artrosi è donna: soprattutto dopo la menopausa (Breu et al 2011; Karsdal et al 2012; Martín-Millán e Castañeda 2013). Il processo infiammatorio e degenerativo articolare presenta infatti un rapporto 1:1 tra uomini e donne fino ai cinquant'anni, età media delle menopausa nelle donne. Dopo tale età triplica nelle donne rispetto agli uomini, dando evidenza di una critica dipendenza del processo infiammatorio e degenerativo articolare dalla carenza ormonale. **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 devastante dal punto di vista anatomico e funzionale, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti.

L'obiettivo della relazione è duplice:

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

Definizione di osteoartrosi

L'osteoartrosi (OA) è una **patologia prima infiammatoria e poi degenerativa delle giunzioni articolari**: correttamente gli anglosassoni la definiscono come "*osteoarthritis*", sottolineando come il primum movens sia nettamente infiammatorio e solo in un secondo tempo degenerativo.

Fisiopatologia

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** (Mankin et al 1986; Brandt et al 1998; Heinegard et al 1998; O'Reilly e Doherty 1998; Martín-Millán e Castañeda 2013). Le mani, il ginocchio, l'anca e la spina dorsale sono le giunzioni maggiormente colpite. La degenerazione della cartilagine articolare in definitiva si manifesta con **fessurazioni**, **ulcerazioni** e **perdita dell'intero spessore della superficie giunzionale**, con parallela perdita funzionale.

L'OA è la **principale causa di dolore nelle donne tra i 45 e i 59 anni**.

L'OA è rappresentata da un gruppo 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. Le sue principali caratteristiche sintomatologiche sono riassunte in **tabella 1**.

Tab. 1 Manifestazioni sintomatologiche dell'artrosi a esordio menopausale

- Una o più giunzioni sono più seriamente sintomatiche
- Le giunzioni maggiormente coinvolte sono il ginocchio, l'anca, la spina dorsale a livello cervicale e lombosacrale, e la giunzione a livello della prima falange metatarsale
- Le modificazioni strutturali a livello giunzionale sono molto lente e sintomatiche
- C'è una forte associazione tra l'aumento dell'età e la patologia
- Si evidenzia una minima correlazione tra la gravità dei sintomi e il danno funzionale
- Il dolore è causato dall'infiammazione
- Il sintomo di rigidità articolare e i segni (deformazione articolare, versamento, fragilità giunzionale) sono più determinati dai processi degenerativi a livello giunzionale

L'OA è estremamente rilevante per la qualità di vita della donna. Il dolore articolare/giunzionale è un fattore crescentemente limitante per la vita quotidiana: determina infatti **immobilità, rigidità e indolenzimento, debolezza muscolare, vulnerabilità alle pressioni meccaniche, lesioni progressive del capi articolari, con perdita della congruenza articolare, dell'allineamento e della stabilità articolare, con conseguenze sull'intera postura e contrazioni asimmetriche muscolari anche a carico di distretti distanti dall'articolazione più colpita (figura 1)**. Altera 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).



Fig. 1

L'infiammazione tissutale e sistemica che l'accompagna 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 neuroinfiamma-

zione determinano una riduzione della soglia centrale del dolore e un'augmentata percezione del dolore. L'evolutività della degenerazione artrosica peggiora i sintomi e cronicizza il dolore, riducendo l'aspettativa di salute della donna in postmenopausa, ancor più se giovane (Graziottin et al 2013).

La sindrome metabolica, con il sovrappeso, l'aumento di citochine infiammatorie e il ridotto movimento, costituiscono una condizione di maggiore vulnerabilità all'OA (Bay-Jensen et al 2013).

Diagnosi di Osteoartrosi

La diagnosi dell'OA è clinica (**sintomi e segni**) e radiologica, essendo la larghezza dello spazio articolare il solo parametro accettato (Engel 1968). La **riduzione dello spazio articolare**, misurato in millimetri, è tutt'ora l'unico criterio obiettivo per misurare la stabilizzazione o la progressione del malattia. Tale riduzione è dovuta all'erosione cartilaginea e alla sclerosi sub condrale (Bay-Jensen et al 2013).

Ormoni sessuali e salute articolare

I **recettori per gli ormoni sessuali sono ubiquitari in organi e tessuti**. Questa scoperta, ben documentata in particolare per gli estrogeni, dà plausibilità fisiopatologica all'evidenza epidemiologica di una diversa vulnerabilità di genere a malattie che interessano distretti lontani dagli organi tradizionalmente considerati ormono-dipendenti perché correlati alla riproduzione. 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. Questo fatto, coerente con l'esaurimento della funzione riproduttiva, e delle funzioni ad essa correlate, quali il ciclo mestruale, non spiegava però il terremoto sintomatologico sistemico che colpisce la maggioranza delle donne durante dopo la menopausa. E nemmeno l'accelerato invecchiamento globale che colpiva le donne affette da menopausa precoce.

La scoperta, nel 1995, da parte di Kuiper e collaboratori del Karolinska Institutet di Stoccolma, di un secondo tipo di **recettori estrogenici**, ora chiamati **beta**, ha dato plausibilità fisiopatologica alla molteplicità di sintomi sistemicci che la donna riporta dopo la menopausa (Kuiper et al 1998).

Funzioni dei recettori estrogenici alfa e beta

Oggi sappiamo che i recettori beta sono ubiquitari e numericamente molto più rappresentati degli alfa. E mentre i **recettori alfa** mediano soprattutto le azioni di **tipo riproduttivo e proliferativo** degli estrogeni, i **recettori estrogenici beta** ne mediano le azioni di **tipo antiproliferativo e riparativo**.

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 tessutale. La possibilità di formare all'interno della cellula omodimeri di tipo alfa oppure di tipo beta (in cui si legano funzionalmente, rispettivamente, 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. E' il caso del deidroepiandrosterone (DHEA) che, oltre ad interagire con propri recettori, sembrerebbe in grado di interagire anche con i recettori estrogenici di tipo beta. Questo potrebbe spiegare una parte delle azioni antiproliferative del DHEA, nonostante la sua sostanziale azione tessutale e cellulare di tipo anabolico.

Il livello plasmatico degli ormoni sessuali è quindi solo la punta dell'iceberg del loro effetto biologico, al quale concorrono i **profili recettoriali, cellulari e tessutali** in parte geneticamente determinati, in parte modulati da fattori acquisiti quali gli stili alimentari (con il loro contributo o meno in fitosostanze e fitoestrogeni in particolare), e la quantità del grasso corporeo (Body Mass Index), con la relativa attività aromatasica e la conseguente proporzionale conversione di androgeni surrenalici e ovarici a estrone.

Di conseguenza, è falsa la nozione che tutte le donne in postmenopausa siano prive di estrogeni nella stessa misura (Notelovitz 2003). I loro livelli dipendono infatti non solo dalla produzione ovarica residua, ma anche da quanto gli androgeni endogeni vengono convertiti a estrogeni dal tessuto adiposo, e quindi dalla sua quantità, nonché dagli stili alimentari.

Il concetto di **deplezione estrogenica**, e quindi di **bisogno della terapia ormonale**, varia da soggetto a soggetto. Dipende infatti:

- 1.dalla **quantità globale di estrogeni circolanti**, ottenuta dalle varie fonti endogene;
- 2.dalla "**soglia estrogenica**" significativa per un organo bersaglio critico (cervello, cuore, osso, articolazione), soglia che può variare da donna a donna, su base genetica.

Da questi due aspetti dipende la quantità di estrogeni che dovrebbero essere prescritti, in assenza di controindicazioni.

Soglia estrogenica e vulnerabilità d'organo

Il concetto di **soglia estrogenica, geneticamente determinato**, è di particolare importanza clinica: ci fa capire perché alcune donne abbiano sintomi prevalentemente cerebrali (cognitivi, affettivi, neurovegetativi); perché altre abbiano sintomi prevalentemente cardiovascolari; altre urogenitali; altre ancora ossei, muscolari o articolari. Un'accurata anamnesi, familiare e personale, può dire molto bene non solo quali siano i diversi profili di rischio a seconda dell'organo e della patologia considerata, ma anche orientare su quale possa essere il livello estrogenico necessario per

ottenere il beneficio sull'organo più vulnerabile.

In termini pratici, va anche sottolineato come i **profili di rischio si aggreghino in modo logico**: per esempio relativamente alti livelli di estrogeni endogeni menopausali si associano ad aumentato rischio mammario ed endometriale, ma a minor rischio osseo, e viceversa.

Il ginecologo che si occupi di menopausa e, soprattutto, di benessere e longevità femminile, è crescentemente chiamato a superare l'ottica strettamente specialistica e ad aprirsi a una **visione internistica** della sua paziente. È il caso, per esempio, dell'**apparato locomotorio**, di cui oggi stiamo scoprendo una complessa **ormonosensibilità** (Cecil e Archer 1926; Engel 1968; Felson et al 1987; Center for Disease Control and Prevention 1995; Felson e Nevitt 1998; Breu et al 2011; Karsdal et al 2012; Martín-Millán e Castañeda 2013).

Questo può spiegare perché circa il 25% delle donne in menopausa lamenti attacchi improvvisi di **artralgia, dolore, rigidità, debolezza muscolare e fragilità giunzionale**, come Cecil e Archer ben avevano descritto nel loro articolo originale pubblicato nel 1926 (Cecil e Archer 1926) e poi per decenni dimenticato. All'aumentare dell'età la percentuale di artralgie e di patologie degenerative a carico dell'apparato locomotorio aumenta **fino al 70%** (Cecil e Archer 1926; Engel 1968; Felson et al 1987; Center for Disease Control and Prevention 1995; Felson 1998; Breu et al 2011; Karsdal et al 2012; Martín-Millán e Castañeda 2013).

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.

Ormoni sessuali ed osteoartrosi

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 3:1, per le donne dopo la menopausa.

La seconda evidenza è di tipo **genetico**. L'artrosi a esordio meno-pausale o degenerativa (Cecil e Archer 1926) è molto più probabile che interessi molteplici giunzioni con una progressione molto aggressiva. La vulnerabilità alla forma di artrosi più aggressiva è probabilmente dovuta ad un **polimorfismo del recettore estrogenico su base ereditaria**, 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. Questa variante genetica del recettore estrogenico sa-

rebbe un fattore di rischio significativo per l'OA generalizzata, ad andamento aggressivo ed esordio menopausale ($OR=1.86$, CI 1.03-3.04, $p=0.039$) (Ushiyama 2002, comunicazione personale). Questo potrebbe spiegare la familiarità di questa forma di artrosi. Comunque, l'associazione tra ormoni sessuali e osteoartrosi merita ulteriori studi, affinché si possa chiarire il possibile razionale fisiopatologico per l'impiego dell'HRT nella modulazione della progressione della patologia giunzionale.

L'OA determina parallele **alterazioni ossee** che includono: aumento turnover dell'osso subcondrale, ipomineralizzazione della struttura trabecolare, formazione di osteofiti e sclerosi del piatto sub condrale (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).

HRT ed osteoartrosi

Esistono dati contrastanti circa il ruolo dell'HRT nell'osteoartrosi, probabilmente dovuti a un'eterogenea eziologia della patologia. Sei studi epidemiologici hanno dimostrato che **donne trattate con HRT hanno un minor rischio di osteoartrosi** (Wolfe et al 1994; Nevitt et al 1996; Spector et al 1997; Felson et al 1998; Hannan et al 1998; Zhang et al 1998). Tutti hanno mostrato un'inversa associazione tra uso di HRT e rischio di OA, sebbene in uno studio l'odd ratio sia vicino all'unità (0.9) (Wolfe et al 1994). In uno studio di prevalenza focalizzato sul rischio di OA in utilizzatrici correnti di estrogeni paragonate a non utilizzatrici, Spector e Coll (Spector et al 1997) hanno trovato una **significativa riduzione del rischio di OA radiologica del ginocchio** ($OR=0.31$; 95% CI 0.11,0.93) e **dell'articolazione interfalangea distale** ($OR=0.48$; 95% CI 0.17,1.42) tra le utilizzatrici di estrogeni. Nello studio di prevalenza più ampio ($n=4366$) su quest'argomento, Nevitt e Coll (Nevitt et al 1996) hanno trovato che le utilizzatrici correnti di estrogeni hanno un rischio più basso di OA rispetto alle non utilizzatrici ($OR= 0.62$; 95% CI, 0.49,0.86). Il rischio **tra le utilizzatrici correnti** che ne facevano uso da più tempo era **ancora più basso** ($OR=0.57$).

Dallo studio Framingham (Zhang Y et al 1998), uno studio prospettico di coorte, condotto su 551 donne di età compresa tra 63-91 anni, risulta che in donne sottoposte ad HRT si evidenzia, a otto anni dall'inizio della terapia, una **diminuzione del rischio di artrosi del ginocchio radiologicamente documentata del 60%** ($OR=0.4$, 95% CI 0.1,1.5) rispetto alle donne di controllo (non sottoposte ad HRT).

L'**HRT 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:

1. **rallenta l'infiammazione e la degenerazione delle cartilagini articolari** (Imgenberg et al 2013);
2. **mantiene e/o aumenta la densità ossea, contrastando la tendenza menopausale a osteopenia e osteoporosi;**
3. **mantiene il trofismo dei legamenti e dei tendini;**
4. **riduce la tendenza alla sarcopenia;**

5. 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.

Interazioni funzionali ed endocrine a livello locomotorio

La massa muscolare tende a deteriorarsi in menopausa ("sarcope-nia") con riduzione anche del tono, aumentando il rischio di cadute, di fratture e di invalidità. Numerosi fattori concorrono a ridurre la massa, il tono e la performance muscolare (Samanta et al 1993; Wolfe et al 1994; Nevitt et al 1996; Vingard et al 1997; Hannan et al 1998): l'**insufficiente allenamento fisico**, molto frequente nelle donne; l'**immobilità**, condizione secondaria al dolore giunzionale e all'osteoartrosi; la **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.

L'effetto specifico degli ormoni sessuali è ancora da definire, anche se nuovi studi suggeriscono che i muscoli potrebbero avere una specifica sensibilità ormonale (Sippila et al 2001; Meewusen et al 2002).

Nuove evidenze indicano per esempio che il **DHEA venga metabolizzato ad estrogeni e testosterone**, con **specifico effetto trofico sulla sintesi delle proteine contrattili** (actina, miosina, tropomiosina) **proprio a livello muscolare, se si fa attività fisica**. In questo modo, viene rinforzato il concetto che non solo l'osteoporosi, ma l'intera capacità motoria può essere modulata da un'appropriata HRT, personalizzata con accurata attenzione ai diversi profili di rischio, in particolare durante e dopo la menopausa. Chiaro che, in caso di **menopausa precoce**, e in assenza di controindicazioni, la terapia ormonale dovrebbe essere protratta almeno fino ai 51 anni, età media della menopausa fisiologica.

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 e dell'artrosi che ne consegue (Bay-Jensen et al 2013).

Terapia dell'osteoartrosi

La terapia dell'osteoartrosi è articolata: richiede adeguati stili di vita, con riduzione del peso e attività fisica quotidiana, 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**, tra cui analgesici, ibuprofene, aspirina, palmitoiletanolamide (per l'azione sul mastocita e sulla microglia) e corticosteroidi, nonché **farmaci terapeutici**: glucosamina sulfato (Reginster et al 2001) e acido ialuronico.

Uno spazio particolare, in donne con OA ad esordio menopausale,

può avere l'**HRT**, 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 dell'HRT** 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 e della competenza motoria neuromuscolare**.

Tra le **azioni periferiche dell'HRT** vanno sottolineati:

1. la 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 ben personalizzata terapia ormonale;
2. l'**effetto trofico sul muscolo, con miglioramento di tono, forza e performance**, di progestinici ad azione androgenica, quali il noretisterone (Sippila et al 2001) e il levonorgestrel, del tibolone (Meewusen et al 2002), 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 (Vingard et al 1997) che costituisce uno dei presidi principe per invecchiare in salute, fisica, anche osteoarticolare, e psichica. Lavori recentissimi confermano il ruolo della carenza estrogenica menopausale nel peggiorare i processi infiammatori e degenerativi articolari (Magliano 2010; Tanamas et al 2011).

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 degranulazione mastocitaria, agendo su uno dei fattori critici dell'infiammazione e del dolore, a livello sia articolare, sia cerebrale**.

La terapia chirurgica è invece limitata a forme di osteoartrosi gravi ed invalidanti, che possono richiedere la sostituzione dell'articolazione con protesi (specie 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**. Il quadro sintomatologico e obiettivo può diventare drammatico nelle forme ad esordio giovanile, a causa di una **menopausa precoce**.

Sarebbe importante identificare il sottoinsieme di donne in post-menopausa più vulnerabili all'osteoartrosi, per una più rapida azione terapeutica. La possibilità che un'appropriata HRT moduli e rallenti il deterioramento delle diverse componenti che concorrono alla funzionalità motoria, andando a ottimizzare l'effetto di un adeguato movimento fisico e di altre terapie mediche e chirurgiche, merita senz'altro un approfondimento sistematico, data la rilevanza dell'artrosi nelle donne, dal punto di

vista sia epidemiologico (l'OA è la seconda patologia per prevalenza dopo le cardiovascolari) sia esistenziale, per il pesante impatto sulla qualità della vita (l'OA è la prima causa di dolore nelle donne tra i 45 e i 59 anni).

Inoltre, vista la notevole efficacia della glucosamina solfato (Maglia-
no 2010) e dell'acido ialuronico nel trattamento dell'osteoartrosi, sarebbe interessante valutare se vi sia un sinergismo tra glucosamina solfato e HRT nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoartrosi in menopausa nel gruppo di donne ad essa geneticamente più vulnerabili.

Bibliografia essenziale

- 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.
- Brandt KH, Lohmander LS, Doherty M. Introduction: the concept of Osteoarthritis as a failure of the diarthrodial joint. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford. 1998; 70-74.
- 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*. 1926; 87:741-746.
- Center for Disease Control and Prevention. Prevalence and impact of arthritis among women—United States, 1889–1899. *MMWR* 1995;44:329-334.
- Engel A. Osteoarthritis and body measurements Rockville MD National Center for Health Statistics 1968 (Series 11, no 29), PHS publication no.1999.
- Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee Osteoarthritis in the elderly, The Framingham Osteoarthritis study, *Arthritis Rheum*. 1987; 30:914-918.
- Felson DT. Epidemiology of Osteoarthritis In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford 1998; 13-22.
- Felson DT, Nevitt MC The effects of estrogen on osteoarthritis *Current Opinion in Rheumatol*. 1998; 10: 269-272.
- Graziottin A, Fusco M, Skaper S. Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women? *J. Depression and Anxiety* 2013; 3:142.
- 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 Reum*. 1990. 33:525-532.
- Heinegård 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. 1998; 75-84.
- 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.
- Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. 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, Pastoureaux 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 GG, Lemmen JG, Carlsson BO, Corton JC, Safe SH. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta *Endocrinology*. 1998; 139(10):4252-4263.
- Magliano M. Menopausal arthralgia: fact or fiction. *Maturitas*. 2010 Sept; 67 (1) 29-33.
- Mankin HJ, Brandt KD, Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of Osteoarthritis. *J. Rheumatol*. 1986. 13:1126-1160.
- Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul; 80(4):368-73.
- Meewissen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. Muscle strength and tibolone: a randomised, double blind, placebo-controlled trial *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 2002. 109 (1) 77-84.
- Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Genant HK, Cauley

- J.A. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women Arch. Intern. Med. 1996; 156:2073-2080.
- Notelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health Initiative: political vs biological correctness. Maturitas. 2003; 44:3-9.
 - 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. 1998; 197-217.
 - Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli 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.
 - Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is Osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking ? Br.J.Rheumatol. 1993; 68:366-370.
 - Sippila S, Taaffe DR, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. Effects of Hormone Replacement Therapy and high impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. Clin. Sci. 2001. 101: 147-157.
 - Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is Hormone Replacement Therapy protective for hand and knee Osteoarthritis in women? The Chingford study. Ann Rheum Dis. 1997; 56: 432- 434.
 - Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Urquhart DM, Wang Y, Cicuttini FM. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: A systematic review. Maturitas. 2011 Apr 8;69(2):141-56.
 - Vingard E, Alfreddson L, Malchau H. Lifestyles factors and hip arthrosis Acta Orthop. Scand. 1997. 68:218-220.
 - Wolfe R, Malchau H, Altman R, Hochberg M. Post menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in OA & RA Arthritis Reum. 1994. 37: S321.
 - Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, Felson DT. Estrogen Replacement therapy and worsening of Radiographic knee osteoarthritis. Arthritis & Reum. 1998; 41 (10): 1867-1873.

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

La menopausa precoce nell'adolescente	pag. 05
Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non	pag. 09
Steroidi e neurobiologia del cervello femminile	pag. 17
Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno	pag. 19
Menopausa precoce e salute vulvovaginale	pag. 23
Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche	pag. 29
Menopausa precoce e artrosi aggressiva	pag. 37
Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo	pag. 47
Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce	pag. 55
Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche	pag. 65
Menopausa precoce e rischio cardiovascolare	pag. 73
Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio	pag. 77
Estropiogesterinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	pag. 85
DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce	pag. 87
Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce	pag. 93
Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna	pag. 101
Ruolo degli integratori in post menopausa precoce	pag. 107