

Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo

Marco Gambacciani

*Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia a Interesse Oncologico
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana*

Introduzione

L'apporto di **calcio** e **vitamina D** gioca un ruolo fondamentale per la salute della donna in tutte le fasi della sua vita. L'osso contiene una concentrazione elevata di calcio. Il **picco di massa ossea** dipende in larga misura dalla quantità di calcio che è stata introdotta in età adolescenziale. Successivamente una altrettanto adeguata quota di calcio è capace di contrastare la comparsa dell'osteoporosi (Bonjour et al 1997; Heaney 1993; Lehtonen-Veromaa et al 2002; Valimaki MJ et al. 1994).

Al contrario, un **introito inadeguato di calcio** aumenta significativamente la **prevalenza dell'osteoporosi** (Heaney 1992). Oltre alla sua funzione principe di impalcatura dell'organismo, **l'osso è la riserva corporea del calcio**, essenziale per la funzione di tutti gli organi e apparati (Heaney 2002).

La **menopausa precoce**, soprattutto se non è possibile effettuare terapia ormonale sostitutiva, anticipa le patologie di tipo **osteopenico e osteoporotico**. Per questo è ancora più importante l'attenzione agli ingredienti essenziali per la costruzione di un osso biomeccanicamente adeguato.

Obiettivo del lavoro è una concisa revisione degli **aspetti più rilevanti del calcio e della vitamina D** nella pratica clinica del ginecologo che si occupi anche di menopausa precoce.

Calcio e vitamina D nel metabolismo osseo

Il **calcio assunto per via orale** viene **assorbito a livello intestinale** attraverso **due meccanismi distinti: uno per via passiva e un secondo mediato dall'azione della vitamina D**; entrambi divengono progressivamente meno efficienti con il passare degli anni (Heaney et al 1982). La capacità dell'intestino di provvedere a un adeguato assorbimento di calcio è ulteriormente ridotta in condizioni di carenza di vitamina D.

Lo stato della vitamina D viene generalmente determinato dalla **misurazione delle concentrazioni sieriche** del principale metabolita circolante, la **25-hydroxyvitamina D, 25(OH)D** (Institute of Medicine FaNB 1997). I livelli di 25(OH) vitamina D mostrano un graduale declino con l'età, sebbene i livelli assoluti mostrino notevoli differenze nei diversi studi riportati in Letteratura, dipendendo dalla popolazione studiata, la sua localizzazione geografica, l'apporto dietetico e i diversi metodi di dosaggio utilizzati (Lips 2001).

Con l'**invecchiamento**, la **capacità della pelle di sintetizzare la vita-**

mina D diminuisce (Holick et al 1989). Contemporaneamente la **capacità dell'intestino di assorbire la vitamina D risulta progressivamente meno efficiente** (Pattanaungkul et al 2000). Queste modificazioni sono anche determinate da un'inferiore esposizione alla luce solare per la riduzione dell'attività fisica nella popolazione anziana e la diminuzione dell'introduzione di vitamina D con la dieta. Le popolazioni che vivono nelle nazioni al nord del pianeta, nel nostro emisfero (Andersen et al 2005), o che vivono rinchiusi in istituzioni, sono ad alto rischio di insufficienza di vitamina D (Lips 2001).

La presenza di **bassi livelli di calcio nel sangue** determina un aumento della **secrezione di paratormone (PTH)** per **aumentare la produzione di $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$** (la forma fisiologicamente attiva di vitamina D): determina cioè una forma di **iperparatiroidismo secondario**.

Il PTH è il principale ormone coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi calcica e della normale calcemia. Regola anche i processi di rimodellamento osseo. La produzione di PTH a sua volta è regolata dai livelli circolanti $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ e del calcio. **Livelli elevati di PTH stimolano il metabolismo osseo**, causando un aumento del riassorbimento osseo e una perdita di densità minerale dell'osso, attraverso il rilascio di ioni calcio nel sangue (Boonen et al 1996a; Boonen et al 1996b; Boonen et al 1997a; Boonen et al 1997b; Lips et al 2001; McKenna e Freaney 1998; Reginster et al 1999).

Quando si ha un **aumento del riassorbimento osseo**, **aumenta anche il rischio di frattura** e tale aumento risulta essere **indipendente dalla densità minerale ossea di partenza** (Garnero et al 2000), dal momento che comunque l'erosione dell'osso indebolisce lo scheletro e lo espone a un aumento del rischio fratturativo (Meier et al 2005; Riis et al 1996; Szulc et al 1996). Il mantenimento di **adeguati livelli di vitamina D previene l'iperparatiroidismo secondario compensatorio**, mantenendo una normale omeostasi calcica, un normale turnover metabolico dell'osso e quindi un'adeguata densità minerale dell'osso.

Vitamina D e salute muscolare

La vitamina D, oltre ad avere un ruolo decisivo nel mantenimento della salute dell'osso, ha importanti e vitali funzioni per la **forza muscolare**. **Recettori specifici per la vitamina D** sono espressi nel **muscolo scheletrico umano**, con un'espressione che tende a ridursi con l'avanzare dell'età (Bischoff-Ferrari et al 2001; Simpson et al 1985; Bischoff-Ferrari et al 2004a).

Il **legame tra la vitamina D e i suoi recettori muscolari** determina un **aumento della sintesi proteica e della crescita cellulare**. Nelle donne anziane, la **supplementazione di vitamina D** è capace di determinare un **aumento della dimensione e del numero delle fibrocellule muscolari** dopo appena 3 mesi di trattamento (Sorensen et al 1979).

Studi clinici hanno chiaramente dimostrato la correlazione tra **vitamina D e forza muscolare, massa muscolare**, capacità di sopportare l'**attività fisica** e il **senso di equilibrio**, oltre alla **velocità del movimento** nella popolazione anziana (Bischoff-Ferrari et al 1999; Bischoff-Ferrari et al 2004b; Gerdhem et al 2005; Visser et al 2003; Boland 1986; Glerup 2000).

L'aumento del rischio di frattura è grandemente influenzato dalle modificazioni del turnover metabolico dell'osso, come dalla propensione alle cadute.

Oltre alla carenza ormonale estrogenica, in tutte le diverse età della vita della donna gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'osso un adeguato apporto di calcio e **vitamina D**, non solo per la densità minerale dell'osso ma anche per la **forza muscolare** e la riduzione della propensione alle cadute. Un adeguato apporto alimentare di calcio e vitamina D è quindi critico per la **salute dell'apparato muscoloscheletrico**.

Vi è quindi un importante razionale scientifico per proporre la **supplementazione di calcio e vitamina D per la prevenzione dell'osteoporosi e della sarcopenia dell'anziano**. L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta spesso del tutto insufficiente, specialmente in età senile. Queste carenze alimentari contribuiscono ad aumentare il rischio di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbidità in generale.

Calcio e vitamina D: stili di vita e supplementazione ottimale

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni. La sola supplementazione con calcio è del tutto inefficace nel prevenire la diminuzione della massa ossea e l'aumentato rischio di fratture nella donna sana in postmenopausa. Al contrario, la somministrazione di **supplementi di calcio** può essere di **aiuto nella popolazione anziana**, essendosi dimostrata capace di produrre incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente e in menopausa da oltre 5 anni.

Con la somministrazione di solo calcio (con un introito giornaliero complessivo di 1200 mg o più) è stata riportata una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, **ma la documentazione più convincente di efficacia è disponibile quando il calcio viene somministrato in associazione con vitamina D**, che riduce anche il rischio di cadute.

L'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D nel prevenire le fratture è inoltre **proporzionale alla severità e alla frequenza della carenza** nell'ambito della popolazione trattata.

Va ricordato che il **rischio di calcolosi renale** può aumentare con l'**assunzione di supplementi di calcio**, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio.

Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un **ipotetico incremento del rischio cardio-vascolare**.

Si raccomanda pertanto di tentare sempre di garantire un **apporto adeguato di calcio con la dieta, ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile** e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero. Il fabbisogno giornaliero di calcio nella donna in postmenopausa è il seguente:

- **donne in trattamento sostitutivo: 1000 mg/die;**
- **donne non in trattamento sostitutivo: 1500 mg/die.**

Tabella 1. Fabbisogno di calcio

Fabbisogno di calcio	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Postmenopausa in trattamento estrogenico	1000
Postmenopausa senza trattamento estrogenico	1500

Apporto di vitamina D

La vitamina D va normalmente somministrata **per via orale, a stomaco pieno**, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente indicazione solo in presenza di severa insufficienza epatica o renale. Le **dosi di vitamina D da utilizzare dipendono** dal fatto che si debba **trattare una condizione carenziale o prevenirla**.

Per **prevenzione dell'insufficienza** si intende la **dose di vitamina D** da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la **supplementazione sia finalizzata a prevenirne la recidiva**.

Nella **tabella 2** sono elencati alcuni criteri orientativi: in presenza di precarie condizioni nutrizionali, sindromi da malassorbimento intestinale o somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi), possono essere necessarie dosi superiori.

Se viene riscontrata **carenza di vitamina D** debbono essere somministrate 300.000 – 1.000.000 UI nell'arco di 1-3 mesi, cui seguirà una dose giornaliera (o equivalente settimanale o mensile) di 800 – 2000 UI in funzione dell'età, delle abitudini di vita e delle patologie concomitanti (**figura 1**).

Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una **dose di mantenimento**, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza.

Nei soggetti carenti o persistentemente a rischio per carenza può essere opportuno un **controllo della 25(OH)D sierica dopo 3-6 mesi**.

Tabella 2 . Fabbisogno di vitamina D

Valore basale di 25 (OH) D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

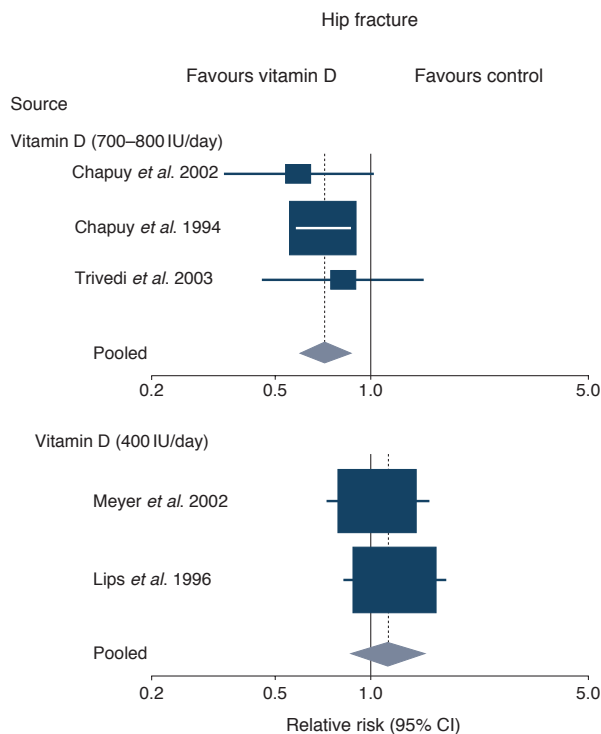


Figura 1: differente effetto della supplementazione di vitamina D sul rischio di frattura (700–800 e 400 IU die). Da: Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 2257–64.

Conclusioni

La **salute osteomuscolare** è un pilastro della salute e condizione necessaria, ancorché non sufficiente, per vivere in autonomia. Il ginecologo che si occupi di menopausa dovrebbe considerare il monitoraggio della salute osteoarticolare come parte integrante del proprio intervento diagnostico e terapeutico.

Questo è ancor più essenziale in caso di **menopausa precoce**, che anticipa ed esaspera tutte le problematiche osteoarticolari e muscolari. L'attenzione ai **livelli di calcio e vitamina D**, e la loro supplementazione, in associazione o meno a terapia ormonale sostitutiva, quando appropriata, fa parte essenziale di un buon counselling medico, attento anche alla salute osteoarticolare e muscolare della donna dopo la menopausa.

Bibliografia

- Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 533–41.
- Bischoff-Ferrari HA, Stahelin HB, Urscheler N et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54–8.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human receptor muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33: 19–24.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004a; 19: 265–9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >1460 y. *Am J Clin Nutr* 2004b; 80: 752–8.
- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986; 7: 434–48.
- Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99: 1287–94.
- Boonen S, Lesaffre E, Dequeker J et al. Relationship between baseline insulin-like growth factor-I (IGF-I) and femoral bone density in women aged over 70 years: potential implications for the prevention of age-related bone loss. *J Am Geriatr Soc* 1996a; 44: 1301–6.
- Boonen S, Aerssens J, Dequeker J. Age-related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II Implications of vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol* 1996b; 149: 13–7.
- Boonen S, Broos P, Verbeke G et al. Calciotropic hormones and markers of bone remodeling in age-related (type II) femoral neck osteoporosis: alterations consistent with secondary hyperparathyroidism-induced bone resorption. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997a; 52: M286–93.
- Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG et al. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 1997b; 12: 2119.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–36.
- Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1425–31.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419–24.
- Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36 (Suppl.): 986–1013.
- Heaney RP. Calcium in the prevention and treatment of osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 231: 169–80.
- Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 287–316.
- Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 70–3.
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104–5.
- Institute of Medicine FaNB. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1446–53.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
- Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212–21.
- McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Suppl. 2): S3–6.
- Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 579–87.
- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O’Fallon WM, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] levels in young versus

elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4023–7.

- Reginster JY, Deroisy R, Pirenne H et al. High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community-dwelling: a plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporos Int* 1999; 9: 121–8.

- Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9–12.

- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25- dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260: 8882–91.

- Sorensen OH, Lund B, Saltin B et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxy-cholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)* 1979; 56: 157– 60

- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487– 8

- Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ* 1994; 309: 230–5.

- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766–72.

Alessandra Graziottin
(a cura di)

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

**MENOPAUSA
PRECOCE:**
dal dolore alla salute

MILANO - 27 MARZO 2015

CORSO ECM



Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45 Registrazione dei partecipanti

08.45 - 09.00 **Introduzione e obiettivi del corso**
Alessandra Graziottin (Milano)
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

09.00 - 09.30 **Lettura inaugurale**
La menopausa precoce nell'adolescente
Vincenzina Bruni (Firenze)

09.30 - 11.00 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA
Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni

09.30 - 09.50 **Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non**
Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 - 10.10 **Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile**
Giovanni Biggio (Cagliari)

10.10 - 10.30 **Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione**
Claudio Mencacci (Milano)

10.30 - 11.00 **Discussione**

11.00 - 11.30 **Coffee break**

11.30 - 12.30 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ
Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu

11.30 - 11.50 **Menopausa precoce e salute vulvovaginale**
Filippo Murina (Milano)

11.50 - 12.10 **Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione**
Eleonora Porcu (Bologna)

12.10 - 12.30 **Discussione**

12.30 - 13.45 **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE
Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina

12.30 - 12.50 **Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12.50 - 13.10 **Menopausa precoce e artrosi aggressiva**
Alessandra Graziottin (Milano)

13.10 - 13.30 **Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo**
Marco Gambacciani (Pisa)

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 comorbidità, 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
Estroprogestinici 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