

Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche

Maria Adele Giamberardino¹, Francesca Massimini², Raffaele Costantini³

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, ²Istituto di Patologia Clinica,

³Istituto di Patologia Chirurgica, Università "G. D'Annunzio", Chieti

Introduzione

La **menopausa**, ovvero la cessazione dell'attività ovarica, rappresenta un evento maggiore nella vita di una donna anche quando interviene in età fisiologica ed è associata a **cambiamenti sostanziali nelle diverse funzioni dell'organismo** (Graziottin e Leiblum 2005).

Fra queste è da annoverare la **funzione nocicettiva**, ovvero di **ricezione, trasmissione ed elaborazione dello stimolo doloroso**, che secondo la maggioranza degli studiosi risulterebbe profondamente modificata dai cambiamenti ormonali menopausali, sebbene non tutte le ricerche effettuate in merito siano concordi sulla direzione e l'entità di tali modifiche.

Quando l'**evento menopausale è precoce**, ovvero interviene in età inferiore ai 40 anni, sia spontaneamente che per cause iatogene, tali modifiche possono potenzialmente divenire ancora più rilevanti e problematiche, con riflessi importanti sulla vita ed il benessere femminile (Fillingim et al 2009).

Dopo una breve premessa sulle differenze delle manifestazioni dolorose fra i due sessi, la presentazione prenderà dapprima in esame la fisiopatologia della complessa **interazione fra ormoni sessuali e percezione algogena**, per proseguire con l'analisi delle diverse **tipologie di dolore** che risultano **modificate in rapporto alla menopausa**, sia in età fisiologica che precoce, discutendone le implicazioni cliniche.

Dolore e differenze di genere

Numerose condizioni dolorose, specialmente croniche, sono epidemiologicamente **più frequenti nel sesso femminile** che maschile (es. **cefalea, dolore faciale e temporomandibolare, dolore muscoloscheletrico, da osteoartrosi, artrite reumatoide e fibromialgia, dolore viscerale pelvico**).

Molte di queste mostrano inoltre **fluttuazioni in relazione alle fasi del ciclo mestruale** durante gli anni fertili, prevalentemente con incremento nel **periodo perimestruale** (Fillingim et al 2009).

Le donne presentano inoltre **dolore più intenso e duraturo** - rispetto agli uomini - anche in relazione a condizioni algogene che hanno frequenza simile nei due sessi, e **maggior dolore postoperatorio e post-procedure interventistiche**.

Anche a livello sperimentale le donne mostrano una **più elevata algosensibilità** degli uomini nei confronti della maggior parte delle modalità di stimolo, a livello sia somatico che viscerale (Giamberardino et al 2012). Queste differenze fra i due sessi sono probabilmente complesse e

causate da numerosi fattori: biologici, socioculturali e psicologici. Indubbiamente, però, gli **ormoni sessuali rivestono un ruolo fondamentale**, che sarà analizzato in maggior dettaglio (Fillingim et al 2009).

Dolore ed ormoni sessuali

Le tre categorie principali di ormoni sessuali, ovvero **estrogeni, progesterone e testosterone**, sono funzionalmente attive in entrambi i sessi, ma i loro **livelli assoluti** e le loro **variazioni temporali** differiscono considerevolmente negli uomini e nelle donne.

Le donne sono soggette ad **ampie fluttuazioni ormonali** nel corso della pubertà, gravidanza e menopausa, e subiscono variazioni cicliche ormonali negli anni fertili, mentre gli uomini sono esposti a fluttuazioni molto meno marcate (Fillingim et al 2009).

La **percezione del dolore** rappresenta uno dei parametri di funzionalità corporea che maggiormente viene **modificato dagli ormoni sessuali**, sebbene non sempre vi sia accordo generale su entità e fisiopatologia di tale influenza.

Come già in parte anticipato, nelle donne la prevalenza di molte condizioni dolorose varia in funzione di pubertà, gravidanza, menopausa e invecchiamento e, negli anni fertili, le manifestazioni dolorose si esprimono diversamente in funzione della fase del ciclo. Anche negli uomini alcune condizioni algogene mostrano profili diversi nel corso delle diverse età (Giamberardino et al 2012).

Il **progesterone** viene prevalentemente associato al concetto di **analgesia** perché diverse condizioni dolorose in clinica - es. emicrania, dolore temporomandibolare - scompaiono o si riducono considerevolmente in gravidanza o nella fase luteinica del ciclo mestruale. Anche nell'animale alcune manifestazioni dolorose si riducono durante l'allattamento, quando i livelli di progesterone sono alti.

Gli **estrogeni** sono stati anch'essi associati all'analgesia, poiché alcuni **dolori aumentano quando i livelli di estrogeni diminuiscono**, ad esempio nel periodo post-parto (aumento della frequenza degli attacchi emicranici) e dopo la menopausa (dolori orofaciali e muscoloscheletrici).

Similmente, il **testosterone promuove l'analgesia**: il suo declino con l'età, negli uomini, è associato consistentemente a un incremento del numero delle manifestazioni dolorose, come l'angina o i dolori muscolari (Dugan et al 2006; Ostadal e Ostadal 2014).

Per ciascuno di questi esempi, comunque, possono essere trovati **esempi opposti** o mancanze di effetti parallelamente al decremento di estrogeni, progesterone e testosterone. E' il caso del manifestarsi della cefalea a grappolo negli uomini con la pubertà, quando il testosterone aumenta, o del declino dell'emicrania dopo la menopausa nelle donne in rapporto al declino della funzione ovarica.

L'utilizzo **esogeno degli ormoni** è stato anch'esso associato a **cambiamenti dell'espressività del dolore**. Le donne in trattamento contraccettivo mostrano un rischio aumentato di dolore temporomandibolare e di sindrome del tunnel carpale. Le donne in post-menopausa in trattamento

ormonale sostitutivo sono anch'esse a maggior rischio di dolore temporo-mandibolare e pure di dolore lombare, però anche l'interruzione di questa terapia è associata a un aumento dei livelli riferiti di dolore e rigidità. Analogamente, dopo un periodo di somministrazione protracta di estradiolo, la sua sospensione scatena l'insorgenza di attacchi emicranici (Fillingim et al 2009).

Un interessante studio sui transessuali che assumevano ormoni per acquisire le caratteristiche del sesso opposto ha mostrato cambiamenti nelle risposte al dolore, con più del 30% di coloro che assumevano estradiolo/antiandrogeni che sviluppavano dolore cronico e il 50% di coloro che assumevano testosterone che riferivano invece un miglioramento di un dolore cronico (cefalea) presente prima dell'inizio del trattamento (Aloisi et al 2007).

Quindi sia la somministrazione che la sospensione di estrogeni esogeni - ma non quella di testosterone - sembra associata a un rischio aumentato di dolore cronico. Queste apparenti contraddizioni possono almeno in parte essere spiegate con il concetto che gli effetti ormonali globali sull'espressione del dolore in clinica dipendono più dalla **concentrazione relativa** di un ormone rispetto agli altri che dai suoi livelli assoluti (Fillingim et al 2009; Giamberardino et al 2012).

Fisiopatologia dell'interazione tra ormoni sessuali e percezione del dolore

La **fisiopatologia** della modulazione della **percezione del dolore** da parte degli ormoni sessuali è probabilmente il risultato di una combinazione di fattori, fra i quali le **influenze ormonali**:

- sul **metabolismo**;
- sul **sistema immunitario** (con implicazioni per le patologie dolorose autoimmuni, fino a 9 volte più frequenti nelle donne);
- sull'**infiammazione indotta da trauma** (modulata dagli ormoni sessuali);
- sull'**asse ipotalamo-ipofisario** (con implicazioni per le interazioni fra stress e dolore);
- sul **sistema cardiovascolare**;
- sul **sistema nervoso**.

Gli ormoni gonadici alterano diversi **neuromodulatori** implicati nell'elaborazione nocicettiva a livello spinale, inclusi **sostanza P**, **glutamato** e **acido gamma-amino-butyrico (GABA)**, come pure vari altri neurotrasmettitori, inclusi **oppiodi**, **dopamina**, **noradrenalina** e **serotonina**.

Gli estrogeni sono associati alla nocicezione attraverso **effetti modulatori** sui recettori **GABA**, i recettori **oppiodi mu** ed i recettori **per il Nerve Growth Factor (NGF)** nei gangli delle radici dorsali.

Livelli elevati o fluttuanti di estrogeni possono anche **incrementare l'input sensitivo afferente** attraverso meccanismi glutaminergici o mediante aumento della sintesi di neurotropine.

Inoltre, gli estrogeni possono avere **effetti pronocicettivi** attraverso **risposte infiammatorie e di stress**.

D'altro canto, per spiegare anche gli **effetti antinocicettivi** degli **estrogeni** è stato suggerito che essi riducano la neurotrasmissione attra-

verso la down-regolazione o l'inibizione della sottofamiglia 1 dei "transient receptor potential vallinoid receptors" (TRPV1) e il re-uptake di glutammato. Gli effetti del progesterone sulla nocicezione sarebbero mediati dalla sua modulazione dell'input afferente sensitivo attraverso il **sistema inibitorio GABAergico** (il GABA è il principale neurotrasmettore inibitorio nel SNC).

Il **testosterone** influenzerebbe la trasmissione del dolore agendo a livello dei **sistemi inibitori discendenti**. Va ribadito, però, che l'effetto globale degli ormoni gonadici sulla sensibilità al dolore dipende probabilmente più dalla somma delle azioni pro e antinociceutive degli ormoni stessi e/o le loro interazioni che da azioni singole su specifici sistemi (Fillingim et al 2009; Giamberardino et al 2012).

Menopausa e dolore

Come già più sopra anticipato, le donne in post-menopausa mostrano svariate modifiche della prevalenza di diverse condizioni dolorose.

- Il **dolore viscerale**, ovvero quel dolore che parte dagli organi interni delle cavità toracica, addominale e pelvica, può essere variamente **influenzato dall'evento menopausale**.
- Il **dolore toracico** da cardiopatia ischemica tende ad aumentare. Il declino della funzionalità ovarica, infatti, si traduce nel venir meno dei fattori protettivi esercitati dagli estrogeni sul processo arteriosclerotico, favorendo i **fenomeni dolorosi su base ischemica coronarica**. Studi di popolazione evidenziano inoltre che l'**età di esordio della menopausa è un fattore predittivo di malattia coronarica** nella popolazione generale (Ostadal e Ostadal 2014). Recentemente Parashar et al (Parashar et al 2010) hanno dimostrato che le donne con menopausa precoce – rispetto alle donne con menopausa occorsa dopo i 50 anni – sono a più alto rischio di manifestazioni di **angina dopo infarto miocardico (rischio più che raddoppiato)** e hanno manifestazioni anginose più severe, indipendentemente da comorbilità, gravità dell'infarto stesso e qualità dell'assistenza ricevuta all'evento. La **terapia ormonale sostitutiva** sembra avere un **effetto favorevole sul dolore da cardiopatia ischemica in fase post-menopausale** (Giamberardino et al 2012).
- Svariate forme di **dolore addomino-pelvico** tendono ad aumentare con la menopausa, ad esempio il **dolore urinario** (cistite interstiziale) o **intestinale**. Diversi studi clinici in passato hanno infatti dimostrato che i sintomi della **sindrome del colon irritabile (IBS)** sono precipitati dal declino della funzione ovarica in postmenopausa, e una recente indagine epidemiologica sull'evoluzione naturale a 10 anni dell'IBS ha confermato tale dato (Olafsdottir et al 2012).
- Il **dolore pelvico** legato agli organi della **riproduzione**, invece, tende a **declinare**. Con l'interruzione del ciclo mestruale scompare naturalmente la dismenorrea, ma sembra ridursi anche il dolore pelvico da endometriosi grazie alla diminuzione del potenziale algogeno delle lesioni, notoriamente ormono-dipendenti (Fillingim et al 2009).
- Il **dolore somatico**, soprattutto **osteoarticolare**, **aumenta con l'età**, ac-

centuandosi particolarmente dopo la menopausa. Il **dolore articolare è incrementato** dalla carenza degli ormoni sessuali femminili, venendo meno l'azione trofica di questi sulle componenti tissutali articolari. Il **dolore osseo** aumenta in relazione all'aumento dei fenomeni osteoporotici. Per quanto riguarda il **dolore muscolare**, in passato sono stati registrati dati controversi in Letteratura. In anni recenti, comunque, la maggior parte degli studi sembra indicare prevalentemente un'accentuazione di tale tipologia di dolore. Già uno studio del 2006 in una popolazione multietnica di oltre 2200 donne aveva messo in luce che lo stato meno-pausale si associa a un significativo aumento del dolore muscoloscheletrico rispetto alla fase premenopausale (Dugan et al 2006). Nel 2012 un vasto studio epidemiologico su oltre 8300 donne latinoamericane fra i 40 ed i 59 anni ha confermato il dato dell'aumento notevole dei **sintomi dolorosi muscolari** e scheletrici nella perimenopausa e successivamente ad essa, in particolar modo nei primi 5 anni (Blümel et al 2012). Molto di recente, un'indagine su 252 donne indiane ha inoltre rivelato che i sintomi dolorosi più comuni nella postmenopausa sono rappresentati proprio dai dolori muscolari, oltre che articolari. In tale campione, l'età media della menopausa era relativamente bassa: 46.24 +/- 3.38 anni (DS), e tale dato potrebbe indicare che la **menopausa anticipata**, se non propriamente precoce, può rappresentare un **fattore di rischio aggiuntivo per le manifestazioni di dolore muscoloscheletrico** (Singh e Pradhan 2014). Un ulteriore non trascurabile fattore che contribuirebbe all'aumento del dolore muscolare nella postmenopausa è rappresentato dalla **maggior frequenza dei disturbi del sonno** presente almeno nei primi anni di declino ormonale, dato che è stata dimostrata una correlazione diretta significativa fra carenza di sonno e **aumento della sensibilità algogena** a livello dei muscoli (Giamberardino et al 2012).

- Molte forme di **dolore neuropatico**, ovvero quel dolore che origina direttamente dalle strutture nervose di trasmissione e/o elaborazione del segnale doloroso, sembrano **aumentare con la menopausa** (sindrome della bocca urente, algie craniche atipiche), accentuandosi nel caso di menopausa precoce. La **sindrome della bocca urente**, ad esempio, aumenta fortemente la sua espressività nella postmenopausa. Uno studio di Woda et al. ha ipotizzato un meccanismo fisiopatogenetico per tale circostanza (Woda et al 2009). **Ansia cronica o stress post-traumatico** conducono a **disregolazione della produzione adrenergica di steroidi**, con conseguente decremento o modificata produzione di alcuni precursori maggiori della sintesi di **steroidi neuroattivi** a livello di cute, mucosa e sistema nervoso. Nella menopausa, la drastica caduta dell'altro principale rifornimento di precursori, gli ormoni gonadici, porterebbe a una brusca alterazione della produzione degli steroidi neuroattivi. Questa circostanza si tradurrebbe in **alterazioni neurodegenerative delle piccole fibre nervose della mucosa orale e/o di alcune aree cerebrali coinvolte nelle sensazioni somatiche orali**. Tali cambiamenti neuropatici diventerebbero irreversibili precipitando il dolore urente, alterazioni del gusto e xerostomia associata a **stomatodinia**, tutti sintomi che coinvolgono le piccole fibre nervose.
- Il **dolore come malattia**, ovvero quel dolore che non si configura come il

sintomo di una qualche alterazione dell'organismo ma che rappresenta in sé tutta la patologia del paziente, come le cefalee primarie e la fibromialgia, sembra avere comportamenti non univoci in rapporto alla menopausa.

• **Cefalee primarie.** Il decorso postmenopausale varia a seconda del tipo di cefalea e del tipo di menopausa. In un'ampia popolazione di donne cefalalgiche in età postmenopausale, delle quali oltre l'80% aveva avuto un esordio premenopausale dei sintomi cefalalgici, è stato infatti visto che

- l'emicrania migliorava in quasi i 2/3 dei casi;
- a cefalea di tipo tensivo non si modificava o addirittura peggiorava nel 70% dei casi. Il dato importante è però che nelle donne che erano state sottoposte ad ovariectomia chirurgica (con una menopausa mediamente più precoce di quelle che l'avevano avuta fisiologicamente), il decorso naturale dell'emicrania era comunque peggiore rispetto a quelle che avevano avuto una menopausa fisiologica (Neri et al 1993). Un miglioramento dei sintomi cefalalgici può essere ottenuto in molti casi con adeguata terapia sostitutiva (Negro et al 2014).

• **Fibromialgia (FS).** Il dolore fibromialgico sembra incrementare con la menopausa, in misura tanto maggiore per quanto più questa è stata precoce (Martínez-Jauand et al 2013). Uno studio recente di donne in postmenopausa ha dimostrato infatti che mentre le donne sane non presentano modifiche della sensibilità a stimoli sperimentali dolorosi e non (caldo, freddo, stimoli meccanici ed elettrici) in rapporto all'età di insorgenza della menopausa, le **fibromialgiche** in cui si era verificata **menopausa precoce** erano decisamente più sensibili rispetto alle fibromialgiche in cui la menopausa aveva avuto un esordio più tardivo. Tali dati suggeriscono che la menopausa precoce, e perciò l'esposizione agli estrogeni per un periodo più breve di tempo, possa tradursi in **iperalgesia nei soggetti predisposti alla FS**.

Dati del nostro gruppo confermano tali osservazioni, rivelando **soglie del dolore** alla stimolazione pressoria ed elettrica cutanea, sottocutanea e muscolare **significativamente più basse in fibromialgiche con menopausa** precoce rispetto alla fibromialgiche in cui la menopausa è intervenuta in età fisiologica, come pure maggiori livelli di dolore spontaneo e di numero di tender point positivi (Giamberardino et al, dati non pubblicati).

Riguardo i possibili effetti della terapia ormonale sostitutiva, uno studio di Stening et al. ha però mostrato che otto settimane di estradiolo transdermico nelle fibromialgiche in postmenopausa non influenzano il dolore spontaneamente percepito, le soglie di percezione e la tolleranza al dolore rispetto al placebo, sottolineando la necessità di effettuare ulteriori ricerche nel campo per trarre conclusioni definitive riguardo i rapporti fra FS e menopausa (Stening et al 2011).

Conclusioni

I dati relativi alla percezione del dolore e all'estrinsecarsi di varie sindromi dolorose cliniche nella **menopausa** e, particolarmente, nella menopausa precoce, sono ancora relativamente **poco numerosi** e per molti aspetti **controversi**.

Gli studi sinora disponibili sembrano comunque indicare prevalentemente un **incremento di algosensibilità** e di manifestazioni algiche nella maggioranza dei distretti corporei in **relazione all'evento menopausale**, con **accentuazione del fenomeno in caso di menopausa precoce**.

La risposta alla **terapia sostitutiva ormonale** sembra produrre **risultati positivi** in molti casi, anche se ulteriori studi saranno necessari per valutare attentamente il rapporto costo-beneficio nelle diverse patologie dolorose in relazione anche alle specifiche comorbilità della singola paziente.

Bibliografia

- Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, Merigliola MC. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 132(1); 2007:S60-67.
- Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, Danckers L, Espinoza MT, Flores D, Gomez G, Hernandez-Bueno JA, Izaguirre H, Leon-Leon P, Lima S, Mezones-Holguin E, Monterrosa A, Mostajo D, Navarro D, Ojeda E, Onatra W, Royer M, Soto E, Tserottas K, Vallejo MS; REDLINC. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric* 2012;15(6):542-51.
- Dugan SA, Powell LH, Kravitz HM, Everson Rose SA, Karavolos K, Luborsky J. Musculoskeletal pain and menopausal status. *Clin J Pain* 2006;22(4):325-31.
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL III. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447-85.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R. Gender and chronic pelvic pain. In: L Chaitow, R Lovegrove Jones (Eds), *Chronic Pelvic Pain and Dysfunction*. Churchill Livingstone, Elsevier, published in China, 2012, pp. 69-82.
- Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med* 2005;2(3):133-45.
- Martínez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, Cifre I, González S, Chialvo D, Montoya P. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2013;32(7):975-81.
- Negro A, Napoletano F, Lionetto L, Marsibilio F, Sani G, Girardi P, Martelletti P. Treatment of menstrual migraine: utility of control of related mood disturbances. *Expert Rev. Neurother* 2014; 14(5): 493-502.
- Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetto F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993;17(1):31-7.
- Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Björnsson E, Thjodleifsson B. Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:534204.
- Ostadal B, Ostadal P. Sex-based differences in cardiac ischaemic injury and protection: the-rapeutic implications. *Br J Pharmacol* 2014;171(3):541-54.
- Parashar S, Reid KJ, Spertus JA, Shaw LJ, Vaccarino V. Early menopause predicts angina after myocardial infarction. *Menopause* 2010;17(5):938-45.
- Singh A, Pradhan SK. Menopausal symptoms of postmenopausal women in a rural community of Delhi, India: A cross-sectional study. *J Midlife Health* 2014;5(2):62-7.
- Stening KD, Eriksson O, Henriksson KG, Brynhildsen J, Lindh-Åstrand L, Berg G, Hammar M, Amandusson A, Blomqvist A. Hormonal replacement therapy does not affect self-estimated pain or experimental pain responses in post-menopausal women suffering from fibromyalgia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):544-51.
- Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 2009;23(3):202-10.

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 <i>Moderatori: 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 <i>Moderatori: 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 <i>Moderatori: 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
Estropiogestinici 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