

Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio

D. Grassi*, P. P. Zanello, A. Graziottin*****

* Urologo. Centro di Urologia Funzionale Integrata con la Medicina Tradizionale Cinese e Agopuntura - Hesperia Hospital di Modena

** Biologo, Dottore di Ricerca in Microbiologia e Virologia, Parma

*** 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

La **menopausa** è un evento fisiologico che inizia con l'ultima mestruazione. Dal punto di vista biologico, a causa della carenza di ormoni sessuali, si accelera il processo di invecchiamento di organi, tessuti e funzioni dovuto all'età e a patologie preesistenti o concomitanti, con un processo definito di "infiammazione di basso grado" (low grade inflammation) (Soules 2001; Graziottin e Basson 2004; Lukasiewicz e Graziottin 2015).

In caso di **menopausa precoce**, in cui l'esaurimento ovarico si verifica in soggetti con età inferiore ai 40 anni, il processo di invecchiamento e infiammazione tissutale viene anticipato con conseguenze ancora più rilevanti per la salute della donna. Il deficit ormonale che ne consegue colpisce in modo progressivo e significativo sia la sfera sessuale sia quella uro-ginecologica.

La drastica riduzione di estrogeni provoca **un aumento del pH vaginale e una riduzione dei lattobacilli**, causando **un incremento nella suscettibilità alle infezioni del tratto genito-urinario inferiore**, che si verifica specialmente nelle donne geneticamente più vulnerabili. I disturbi urologici e ginecologici più diffusi sono correlati:

- alle infezioni ricorrenti, quali cistite, uretrite, disuria;
- ad incontinenza urinaria, pollachiuria, nicturia, metrorragie, leucorrea e prurito vulvare.

La semeiotica sintomatologica rivela tuttavia un'elevata variabilità e dipendenza dall'ambiente sociale, dal livello culturale e dal complessivo stato di salute della donna. Tra le spie di vulnerabilità alle infezioni uro-ginecologiche in menopausa precoce sono da annoverare il **pH vaginale** e il **grado di trofismo vulvare** (Pandit 1997; Graziottin e Zanello 2014; Lukasiewicz e Graziottin 2015).

La diagnosi dei **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, se correttamente effettuata, permette di prevenire l'insorgenza dei disturbi uroginecologici perimenopausali, o di instaurare precocemente trattamenti più efficaci. Obiettivo ancora più critico in caso di menopausa precoce, dato l'impatto pesantissimo che questi disturbi hanno sulla salute della donna, sulla sua capacità di autonomia (si pensi all'incontinenza da urgenza e/o da sforzo o mista), e sulla sua sessualità.

Scopo del lavoro è analizzare l'impatto della menopausa precoce sulle problematiche urologiche, con focus sul ruolo degli estrogeni vaginali e del destro mannosio.

Epidemiologia di cistiti e vaginiti in menopausa

Dati recenti hanno rivelato che le infezioni ricorrenti del tratto urinario (Urinary Tract Infection, UTI) sono la **terza infezione batterica più frequente**, dopo quelle che colpiscono l'apparato respiratorio e l'apparato gastrointestinale, con un'incidenza mondiale di **150 milioni di casi l'anno**.

Le UTI sono tra le infezioni batteriche più comuni tra le donne: **circa l'11% delle donne di età superiore ai 18 anni** riferisce di almeno un fenomeno di UTI nell'arco della propria vita (Foxman 2003).

Terminata la terapia antibiotica, **nel 35-53% dei casi il tasso di infezione ritorna ai livelli iniziali** nell'arco dei 12 mesi successivi (Ikäheimo et al 1996).

Nella donna in menopausa, la carenza di estrogeni assume un ruolo preponderante nell'eziologia di UTI e disordini delle basse vie urinarie (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS). **La prevalenza di UTI aumenta dall'11% al 26%** (Grover 2009).

Il 70% delle donne in menopausa lamenta l'insorgenza di episodi di incontinenza urinaria (Grover 2009).

Evidenze in microbiologia indicano che l'80-85% degli episodi di cistite acuta non complicata sono causati da *Escherichia coli*, mentre il restante 15-20% è provocato da *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, streptococchi del gruppo B, *Enterobacter*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus Aureus*, *Chlamydia trachomatis*, micoplasmi, *Candida spp*, *Mycobacterium tuberculosis* e altri microrganismi di origine intestinale, potenzialmente patogeni (Hooton et al 2004).

Fisiopatologia di cistiti e vaginiti recidivanti in post-menopausa

Le frequenti prescrizioni di antibiotici hanno **aumentato nel tempo il rischio di resistenze batteriche e devastato gli ecosistemi intestinali e vaginali**. Il trattamento di cistiti e vaginiti recidivanti costituisce sempre di più una sfida quotidiana per la donna e il medico. La carenza di estrogeni che si verifica dopo la menopausa favorisce l'**atrofia vaginale**, una condizione che prevede minor turgore e nutrizione della mucosa vaginale.

Quest'alterazione, di per sé fisiologica se avviene dopo i 50 anni, rende tuttavia la donna più vulnerabile alle infezioni urogenitali poiché modifica l'ecosistema vaginale, riduce la presenza del *Lactobacillus acidophilus*, aumenta il pH vaginale da 3,5-4 a 7-7,39, e favorisce la colonizzazione da parte di germi fecali (Graziottin 2004; Lukasiewicz e Graziottin 2015). In questa fase anche l'uretra, che segue per continuità la variazione del pH vaginale, e conseguentemente la vescica risultano maggiormente vulnerabili a "infezioni da risalita" di batteri intestinali (Foxman 2014).

E' quindi necessario un approccio innovativo, e tra le opzioni perseguibili, una delle più promettenti riguarda **lo studio dei biofilm in ginecologia e urologia**, la cui conoscenza va integrata in una visione diagnostica e terapeutica multidisciplinare **con attenzione ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento** (Tabella 1).

La maggiore suscettibilità alle infezioni uroginecologiche sembra essere correlata a fattori **genetici** e **predisponenti**, come ad esempio:

- la **ridotta presenza di glucosaminoglicani** (GAG), costituiti anche da acido ialuronico, che normalmente impediscono l'adesione dei batteri patogeni alla parete vescicale e vaginale;
- un'**alterazione della flora batterica fisiologica** (lattobacilli) in vagina e nella zona periuretrale, che dovrebbe impedire la crescita dei patogeni;
- la **diminuzione dell'acidità dell'ambiente vaginale**, primo ostacolo alla proliferazione dei batteri responsabili di cistiti;
- la **ridotta presenza nelle urine** di una proteina secreta dalle cellule tubulari renali (**proteina di Tamm-Horsfall** o uromodulina), ricca in destro mannosio, che ha la funzione di impedire l'adesione batterica alla parete vescicale;
- il **diabete di tipo I e II**;
- **malformazioni** dell'apparato urinario;
- **disordini gastrointestinali**: sindrome del colon irritabile, stipsi ostruttiva;
- un'inappropriata o eccessiva **igiene intima** (Graziottin et al 2014)

Tra i **fattori precipitanti** principali è importante ricordare:

- 1.i **rapporti sessuali** in condizioni **ipoestrogeniche** e/o in presenza di **ipertono del muscolo elevatore dell'ano**;
- 2.i **bruschi raffreddamenti**, specialmente in presenza di fattori predisponenti o di comunità batteriche intracellulari (Intracellular Bacterial Communities, IBCs) (Graziottin et al 2014).

Fra le cause trascurate del **mantenimento** della recidività di cistiti e vaginiti troviamo i **biofilm patogeni**: comunità strutturate di cellule batteriche e fungine racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta e adesiva a una superficie inerte o vivente (Graziottin et al 2014). I microrganismi patogeni restano protetti all'interno degli strati profondi del biofilm in forma di "persister cells" (che costituiscono circa lo 0,1-1%), cellule a bassa attività metabolica, fenotipicamente resistenti poiché scarsamente raggiungibili da antibiotici e difese immunitarie, ma pronte a riaggregare l'ospite.

La limitata attività metabolica dei batteri all'interno del biofilm, simile a una sorta di quiescenza, relativa e reversibile, li rende meno vulnerabili anche ai principi attivi che riuscissero a raggiungerli. Dal biofilm maturo, **aggregati mono o polimicrobici** che si distaccano fungono da **inoculo persistente** e promuovono nell'organismo **nuovi siti di colonizzazione**, generando **infezioni polimicrobiche** spesso **antibiotico resistenti** a crescita sessile con tendenza alla cronicizzazione.

I biofilm patogeni presentano due localizzazioni principali:

- **biofilm extracellulari**: sono localizzati sulla superficie delle cellule che rivestono la parete della vagina e la cute vulvare. Da un lato aderiscono ai cheratinociti cutanei, e si sviluppano poi verso l'esterno. Circa l'80% della struttura del biofilm extracellulare è costituita da mucopolisaccaridi, che avvolgono e racchiudono i batteri patogeni presenti all'interno. Questo involucro è secreto dai microrganismi stessi e agisce come un sistema di protezione che si oppone alla penetrazione dei farmaci e agli effettori della risposta immune. I biofilm extracellulari possono formarsi **in prossimità della superficie di mucose oppure di supporti inerti**, come

i dispositivi medici. In ambito uroginecologico, essi stanno assumendo un’importanza sempre più rilevante in molte infezioni croniche a carattere recidivante (Graziottin et al 2014);

- **biofilm intracellulari**, posti all’interno delle cellule uroteliali, sono spesso caratterizzati da un ceppo di *Escherichia coli* uropatogeno (*Uro Pathogenic E. coli*, UPEC) responsabile del 75-85% delle cistiti recidivanti, e caratteristico della vescica. In particolare, i **biofilm intracellulari** possono causare infiammazione cronica della parete vescicale fino a causare una **sindrome della vescica dolorosa** che può evolvere fino alla **cistite interstiziale**. L’infiammazione cronica persistente caratterizza tutto il periodo di tempo (di durata variabile) che intercorre dall’adesione da parte delle cellule batteriche di UPEC all’urotelio vescicale alla cistite interstiziale conclamata (Graziottin et al 2014).

Prospettive terapeutiche integrate e strategie di intervento:

L’approccio terapeutico richiede una strategia di intervento multimodale (Tabella 1).

Tabella 1

Fattori Predisponenti	Strategie di Intervento
Disordini uretrali latenti	Proteggere dal trauma meccanico del rapporto
Ipoestrogenismo	Terapia ormonale
Metabolici (ad esempio, diabete)	Ottimizzare il controllo glicemico
Iperattività del muscolo elevatore dell’ano	Stretching e massaggio del pavimento pelvico (fisioterapia)
Disordini intestinali (Irritable Bowel Syndrome-IBS, stipsi)	Normalizzare le abitudini intestinali e ridurre l’infiammazione del colon
Scarso desiderio e problemi sessuali associati	Normalizzare gli estrogeni e il pH vaginale Considerare il testosterone nel trattamento topico (comorbidità con dispareunia introitale)
Fattori Precipitanti	Strategie di Intervento
Rapporti sessuali, comorbidità con dispareunia	Evitare i rapporti fino a quando la vulvodinia non sia guarita Normalizzare il tono del muscolo elevatore dell’ano, il pH e la lubrificazione vaginale
Ambientali	Proteggere l’addome/bacino dagli sbalzi di temperatura
Fattori di Mantenimento	Strategie di Intervento
Omissione diagnostica	Effettuare una valutazione completa
Strategia di trattamento inadeguata	Modificare la strategia di trattamento rivelatasi non adeguata
Scarsa aderenza a un corretto stile di vita e alla strategia di trattamento	Condividere la strategia di trattamento con la paziente per incoraggiarne l’aderenza al trattamento stesso
Biofilm intra ed extracellulare	Preferire una profilassi a lungo termine con agenti alternativi anti-adesivi, come il destro mannosio, in una visione terapeutica integrata

Tabella modificata da:
 Graziottin A. Recurrent cystitis after intercourse: why the gynaecologist has a say. In: Studd J. Seang L.T. Chervenak F.A. (Eds), Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 2, Suketu P. Kothari - TreeLife Media, Mumbai, India, 2014, p. 319-336

Nello specifico, due presidi documentatamente efficaci includono:

1. Il ruolo degli estrogeni e del testosterone nel trofismo vaginale e vescicale

Dal punto di vista terapeutico, la prima risposta etiologica ai sintomi e segni menopausali è il ripristino del trofismo grazie alle terapie ormonali sostitutive a basse dosi, quando oncologicamente appropriate. Questo è fondamentale, almeno con trattamento topico, vaginale, in caso di problematiche uroginecologiche sia di tipo infettivo, sia relative alla continenza urinaria.

In generale, in postmenopausa, una **terapia ormonale personalizzata**, in armonia con un corretto stile di vita, aiuta a migliorare **tono, trofismo e competenza muscolare, anche del pavimento pelvico**. Le opzioni attualmente più perseguite includono **estradiolo e progesterone bioidentici**, a dosi personalizzate, a seconda dell'età e delle caratteristiche somatiche individuali.

Una buona terapia ormonale sostitutiva dovrebbe considerare anche gli **androgeni**, gli ormoni maschili prodotti dall'ovaio, dal surrene e dal tessuto adiposo.

L'uretra e il trigono vescicale sono strutture ormono-dipendenti: hanno in comune con la vagina e i genitali la stessa origine embrionale. Gli estrogeni, in particolare, sono preziosi per aumentare le capacità di difesa di questi tessuti e mantenere un miglior trofismo, che a sua volta costituisce la miglior difesa sia dalle infezioni, sia dai traumi meccanici dovuti ai rapporti. A oggi, gli studi attendibili per valutare l'efficacia della terapia con estrogeni nel trattamento dell'incontinenza urinaria suggeriscono che le infezioni ricorrenti delle vie urinarie possono essere prevenute o addirittura trattate con l'uso della terapia estrogenica.

L'introduzione di estrogeni sistemici sembra alleviare i sintomi di urgenza, incontinenza da urgenza, frequenza, nicturia e disuria, mentre basse dosi di estrogeni applicati localmente sono efficaci nel trattamento della vaginite atrofica. Tuttavia, il ruolo degli estrogeni nella gestione dei disturbi urinari nella postmenopausa deve avvenire in aggiunta ad altri metodi di trattamento, come fisioterapia, automassaggi con manovre di stretching, biofeedback elettromiografico, per ridurre la dispareunia introitale, eventualmente integrati con altre terapie farmacologiche (Newman et al 2013; Robinson et al 2013; Graziottin 2014)

2. Il destro mannosio: alternativa terapeutica preventiva e di mantenimento

L'attenzione dei clinici e dei microbiologi è sempre più rivolta alla ricerca di **nuove molecole alternative agli antibiotici**, possibilmente di paragonabile efficacia, ma con minori effetti collaterali. Infatti, nel trattamento delle infezioni uroginecologiche recidivanti la terapia antibiotica non solo può risultare inefficace, ma può stimolare lo sviluppo di ceppi batterici antibiotico-resistenti, nonché causare disbiosi intestinale e vaginale.

Recentemente, il **destro mannosio** è stato proposto come rimedio

naturale contro la cistite, poiché **alternativo alla terapia antibiotica e privo di effetti collaterali** (Box 1) (Graziottin et al 2014; Graziottin e Zanello 2015). Studi clinici hanno recentemente dimostrato come una profilassi effettuata con destro mannosio in polvere, 1 grammo due volte al giorno, specialmente se abbinato a 250 mg di sodio bicarbonato, sia efficace nel prevenire le UTI ricorrenti (Porru et al 2014).

Durante il periodo di assunzione **la frequenza di UTI ricorrenti è risultata notevolmente diminuita nelle pazienti che avevano assunto destro mannosio** in polvere rispetto a quelle trattate con nitrofurantoina (Kranjcec et al 2013). Studi successivi hanno permesso di dimostrare che la frequenza di UTI ricorrenti, durante le 24 settimane in cui le pazienti assumevano destro mannosio, risultava significativamente minore rispetto a quelle sottoposte a una terapia antibiotica protratta nel tempo (Porru et al 2014).

Box 1. Destro mannosio: struttura e meccanismi d'azione

Il destro mannosio è un monosaccaride naturale a basso peso molecolare ottenuto dal legno di larice o di betulla, che rientra frequentemente anche nella composizione di molti polimeri vegetali. Una volta ingerito viene scarsamente assorbito dalle cellule e in gran parte eliminato non metabolizzato attraverso le feci e le urine.

Il destro mannosio è una molecola bioidentica, normalmente presente nell'organismo umano in cui assume un ruolo importante soprattutto nella glicosilazione di alcune proteine e lipidi con funzione recettoriale, presenti sulla superficie delle cellule. Il meccanismo d'azione alla base della sua attività anti-infettiva è rappresentato dall'inibizione dell'adesione batterica, in particolare di *Escherichia coli*, alle cellule uroteliali. L'attività antiadesiva del destro mannosio, quando presente in concentrazione sufficiente nelle urine, rappresenta pertanto un'efficace strategia che permette di interferire con il primo stadio del processo infettivo e con la formazione di Intra-Cellular Bacterial Communities (IBCs). L'elevata affinità del destro mannosio per le adesine di *E. coli* in vivo, è stata dimostrata in vitro anche nei confronti di molti altri batteri dotati di fimbrie, come ad esempio *Pseudomonas aeruginosa*.

In sintesi, il destro mannosio:

1. diminuisce l'adesività di *E. coli* ai recettori delle cellule vescicali e dell'epitelio vaginale;
2. facilita il distacco e l'eliminazione di *E. coli* con il normale flusso urinario;
3. può contribuire alla ristrutturazione delle mucose danneggiate proteggendole da successivi insulti batterici.

Conclusioni

Le **infezioni uroginecologiche** rappresentano un problema particolarmente rilevante nella **donna in menopausa**. La diminuzione degli estrogeni modifica il pH vaginale e il grado di trofismo vulvare, due marker di

vulnerabilità che predispongono alle infezioni dell'apparato urinario.

La prima linea di terapia è sempre quella **causale**, che mira a ripristinare pH, ecosistema vaginale e trofismo genitourinario con **estrogeni vaginali** (estradiolo, estriolo, promestriene, estrogeni vaginali coniugati), quando non controindicati.

Il medico attento valuterà nella singola paziente se e quando integrare la terapia estrogenica sostitutiva, almeno locale, **con terapie naturali a base di destro mannosio**, in armonia con un corretto **stile di vita** per ridurre gli aspetti negativi della menopausa precoce anche a livello urologico.

Il **destro mannosio**, una molecola bioidentica maneggevole, innocua ed efficace, può entrare a pieno titolo nelle strategie di prevenzione e cura delle UTI ricorrenti per aiutare la donna, in una delle fasi più difficili della sua esistenza, a uscire dalla spirale della recidività e restituirle una piena salute vescicale, vaginale e sessuale. Meglio ancora se in sinergia con un'appropriata terapia estrogenica, almeno locale.

Bibliografia

- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections. *Dis Mon.* 2003; 49(2):53-70.
- Graziottin A. Sexuality in Postmenopause and Senium In: Lauritzen C, Studd J, eds. *Current Management of the Menopause*. London: Martin Dunitz: 2004, pp 185-203
- Graziottin A. Recurrent cystitis after intercourse: why the gynaecologist has a say. In: Studd J. Seang L.T. Chervenak F.A. (Eds), *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 2, Suketu P. Kothari - TreeLife Media, Mumbai, India, 2014, p. 319-336
- Graziottin A., Basson R. Sexual Dysfunctions in women with Premature Menopause. *Menopause* 2004, 11 (6): 766-777.
- Graziottin A, Zanello PP, D'Errico G. Cistiti e vaginiti recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla fisiopatologia a nuove strategie terapeutiche. *Minerva Ginecologica*, 2014. 66(5):497-512
- Graziottin A, Zanello PP. Pathogenic biofilms: their role in recurrent cystitis and vaginitis. With focus on D-mannose as a new prophylactic strategy. in: Studd J. Seang L.T. Chervenak F.A. (Eds), *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 2, Second Edition, Kothari Medical, Mumbai, 2015 (accepted)
- Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Edwards FD, Weaver AL; Urinary tract infection in women over the age of 65: is age alone a marker of complication? *J Am Board Fam Med.* 2009 May-Jun;22(3):266-71.
- Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute Uncomplicated Cystitis in an Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Proposed Approach to Empirical Therapy. Updated Treatment Algorithm for Cystitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 1;39(1):75-80
- Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Mäkelä PH. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99.
- Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2013; 32(1):79-84.
- Lukaszewicz ME, Graziottin A. Women's sexuality after gynecologic cancers. Studd J Seang LT Chervenak FA (Eds), *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol 2, Second Edition, Kothari Medical, Mumbai, 2015, accepted
- Newman DK, Cardozo L, Sievert KD. Preventing urinary incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Oct;25(5):388-94.
- Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal Vaginal Atrophy and Atrophic Vaginitis. *Global Symposium on Aging: Management of Geriatric Lower Urinary Tract Disorders.* *Am J of Med Sci.* 1997. 314 (4): 228-231
- Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, Bobbi V, Bassi S, Miller O, Gardella B, Nappi RE, Spinillo A and Rovereto B. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014; 20 (10) 1-6.
- Robinson D, Tooze-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int.* 2013 Dec;19(4):155-62.
- Soules M. R., Sherman S., Parrot E. Executive summary: Stages of reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climateric* 2001; 4: 267-272.

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