

Estroprogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché

Franca Fruzzetti

*Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva
Divisione di Ostetricia e Ginecologia a indirizzo Oncologico
Università degli Studi di Pisa*

Attualmente è disponibile un gran numero di **preparati estro-progestinici**. Usati come **contraccettivi**, il loro meccanismo di azione include l'inibizione dell'ovulazione, alterazioni del muco cervicale, modificazioni dell'endometrio atte a non favorire l'annidamento.

Oltre tale effetto, l'uso dei contraccettivi ormonali consente di beneficiare di altri effetti positivi quali **la riduzione del rischio di carcinoma ovarico, endometriale e del colon retto, il controllo del sanguinamento mestruale, la riduzione del dolore pelvico ciclico**.

Al di là di tali effetti il loro uso può essere inoltre rivolto a **contrastare**, laddove presenti, **sintomi da carenza estrogenica**, come si può verificare in tutte le condizioni in cui l'ovaio cessa temporaneamente o definitivamente (Premature Ovarian Failure, POF) la sua attività di organo endocrino.

Gli attuali estroprogestinici (EP) sono il risultato di una continua ricerca volta a minimizzare gli effetti collaterali legati all'assunzione di steroidi e ad esaltarne invece gli indiscutibili benefici. In particolare, negli anni, si è assistito ad **una progressiva riduzione della dose di etinilestradiolo (EE) e alla sintesi di nuovi progestinici**.

La necessità di avere a preparati EP con dosi basse di EE è stata soprattutto stimolata dall'evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di EP contenenti alte dosi di EE. Non trascurabile è stata anche la necessità di ridurre al minimo gli effetti collaterali minori quali la nausea, la tensione mammaria e la ritenzione idrica. Sulla base di queste osservazioni la **dose di EE** nei preparati EP è stata gradatamente **ridotta da 150 µg a 50 µg, a 30 µg, 20 µg e 15 µg al giorno**.

Di recente è stato anche valutato, con successo, l'uso degli **estrogeni naturali**. L'**estradiolo** è il più potente estrogeno naturale ed è il principale estrogeno secreto dalle ovaie. In generale mostra una **potenza inferiore all'etinilestradiolo**, legata alla sua minore biodisponibilità. A livello epatico determina infatti un minore effetto sulla sintesi epatica delle proteine quali SHBG, HDL-colesterolo, angiotensinogeno, fattori della coagulazione.

In generale 1-2 mg di estradiolo corrispondono agli effetti di 5-10 µg di etinilestradiolo. Solo a livello vaginale 2 mg di estradiolo hanno gli stessi effetti di 20 µg di etinilestradiolo, che è la dose presente nelle pillole a bassissimo contenuto estrogenico. Per tali motivi **gli estrogeni naturali** sono stati soprattutto utilizzati in postmenopausa, perché capaci di **assicurare un effetto clinico a fronte di un minore impatto metabolico**.

Tuttavia, fin dal 1970, grandi sforzi sono stati fatti per sviluppare pillole con estradiolo come componente estrogenica. Il maggiore ostacolo

è stato il **controllo del ciclo**, un ostacolo superato in due modi:

- utilizzando un **sistema multifasico** in cui l'estradiolo è associato a un progestinico ad elevata potenza progestinica, come il dienogest;
- utilizzando **estradiolo in associazione al nomegestrolo acetato**, progestinico anch'esso a elevata potenza progestinica e lunga emivita (46 ore) e pertanto capace di garantire un'**importante stabilità endometriale**.

Queste formulazioni **minimizzano il rischio di spotting da breakthrough bleeding**, ma sicuramente il pattern di sanguinamento differisce da quello delle pillole con EE soprattutto per una maggiore incidenza di cicli con flusso assente.

Dall'altra parte, però, ciò ha consentito di avere a disposizione preparati con effetti metabolici totalmente diversi dalle pillole con EE. Gli studi infatti dimostrano l'**impatto minore**, se non del tutto assente, delle **pillole con estradiolo sulla coagulazione, sul metabolismo dei lipidi e carboidrati, sulla pressione arteriosa**, il che rende il loro uso più sicuro da un punto di vista metabolico.

La scelta deve ovviamente tenere conto di tali differenze soprattutto in quelle condizioni in cui è previsto **un trattamento cronico, come in tutte le disgenesi gonadiche e nella menopausa precoce**.

Un trattamento ormonale con contraccettivi a base di estradiolo consente in questi soggetti giovani di attuare una **terapia con ormonali naturali**, senza per questo dover ricorrere all'uso di preparati formulati con l'indicazione specifica per il trattamento dei disturbi della menopausa.

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 |