

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 disgenesie 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 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