

Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna

Claudio Gustavino, Paolo Sala

IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – Ist di Genova

Introduzione

Oltre il **25% delle donne oltre i 50 anni d'età** e circa il **12% delle donne al di sotto dei 40 anni** sono affette da **atrofia vulvovaginale** e dai sintomi ad essa associati, quali secchezza, irritazione, prurito, bruciore, dispareunia, cattivo odore e discomfort anche in semplici attività come una passeggiata (Sturdee 2010).

Solo una piccola percentuale (20-25%) delle donne, che sono afflitte da questi sintomi, ricerca o riceve un trattamento (Cardozo 1998). Obiettivo del lavoro è approfondire il **ruolo dell'acido ialuronico nel trattamento dell'atrofia postmenopausale**.

Atrofia vaginale da carenza estrogenica

L'**atrofia vaginale** e la sintomatologia che ne deriva dipendono da un **deficit di estrogeni** (tipico della post-menopausa), che determina l'atrofia dell'epitelio di rivestimento delle pareti vaginali. In modo particolare viene a determinarsi un **assottigliamento della mucosa vaginale per perdita delle cellule dello strato intermedio dell'epitelio**.

La riduzione delle cellule epiteliali provoca anche la **riduzione della presenza nel microambiente vaginale di cellule esfoliate ricche in glicogeno** che, idrolizzato in glucosio, viene metabolizzato dai lattobacilli vaginali in acido lattico.

La riduzione delle cellule di sfaldamento e della disponibilità di glicogeno determinano un **aumento del pH vaginale con una riduzione dei lattobacilli**, un aumento della suscettibilità alla **colonizzazione di germi patogeni** (flora intestinale) e una **maggiore permeabilità** ai loro prodotti tossici. Di conseguenza non è inusuale riscontrare la presenza di piccole lesioni vaginali che possono andare incontro a sovrainfezione (Mac Bride 2010; Murta 2005).

Alla citologia vaginale, in postmenopausa è possibile osservare un **aumento relativo delle cellule basali e parabasali** rispetto a quelle superficiali e intermedie. Il deficit di estrogeni pertanto è responsabile della perdita della capacità di maturazione cellulare a livello dell'epitelio vaginale, con conseguenze su tutto il microambiente della vagina.

Gli **estrogeni locali** si sono dimostrati **efficaci nel restituire idratazione ed elasticità alle pareti vaginali** (Castelo-Branco 2005; Krychman 2011). Tuttavia la **paura** di possibili effetti collaterali associati ai trattamenti ormonali, anche locali, ha indotto molte donne (e molti medici) a essere spesso riluttanti nei confronti di questa opzione terapeutica (Beral 2003).

Diversi studi hanno dimostrato la capacità degli **estrogeni vaginali di essere assorbiti in circolo** rapidamente ed efficientemente, peraltro **solo nei primi 15 giorni di trattamento**, quando la mucosa ancora atrofica rappresenta una barriera facilmente valicabile. Con il **recupero dello spessore fisiologico**, l'**assorbimento transmucosa vaginale diventa minimo o scompare** (Martin 1979; Notelovitz 2002). La cautela rimane sostanzialmente solo per le donne con pregresse neoplasie estrogeno-dipendenti (carcinomi mammari o adenocarcinomi uterini), in cui, coerentemente con le attuali linee guida, è bene evitare il trattamento estrogenico vaginale (North American Menopause Society 2007).

Dato l'impatto negativo dell'atrofia vaginale sul benessere sia della donna sia della coppia, è crescente la **richiesta di nuove sostanze non ormonali, che possano alleviare i sintomi secondari all'atrofia vulvovaginale**.

Acido ialuronico: aspetti farmacologici

L'**acido ialuronico** è una molecola naturalmente presente nell'organismo sotto forma di **polimeri a diverso peso molecolare**. Pertanto sarebbe più corretto parlare di **"famiglie" di acidi ialuronici**, i cui pesi molecolari si distribuiscono secondo una gaussiana. Dal diverso peso molecolare di queste molecole dipendono la farmacocinetica e, in ultima analisi, la loro interazione biologica. Il cut-off del peso molecolare per ottenere un **acido ialuronico dotato di un effetto biologico è ≥ 900 KDa**.

I polimeri di ialuronati vengono metabolizzati da enzimi chiamati **ialuronidasi**, che frammentano la molecola in **oligomeri (oligosaccaridi-disaccaridi)**, che possono essere assorbiti e trasportati dal torrente circolatorio fino al fegato, laddove seguono il catabolismo dei glucidi.

L'**assorbimento sistemico** delle specialità medicinali locali (gel, tablet, ovuli, iniettivi) a **base di acido ialuronico** è possibile solo per **piccoli oligomeri (disaccaridi)** con limitata potenzialità di interazione biologica. Questo aspetto, da una parte, contribuisce all'**elevato profilo di sicurezza dell'acido ialuronico**; d'altra parte, ne limita la possibilità di somministrazione per via orale, che condurrebbe fino ai tessuti bersaglio solo disaccaridi a bassissimo peso molecolare (circa 12 KDa), privi dell'originale attività biologica.

L'**acido ialuronico** somministrato per via orale viene infatti **assorbito a livello duodenale in seguito a idrolisi da parte delle ialuronidasi**; quindi il sistema portale veicola i piccoli disaccaridi assorbiti al fegato, dove verranno catabolizzati insieme agli altri zuccheri.

La **voluminosa struttura polimerica** rende l'**acido ialuronico uno straordinario trasportatore di molecole d'acqua**, che vengono rilasciate a livello locale. Infatti l'**effetto idratante** è il principale meccanismo d'azione dell'acido ialuronico.

Esso presenta inoltre un'**azione antalgica**, sia per mezzo dell'elevato ingombro sterico di queste molecole che vanno a **mascherare i recettori nocicettivi**, sia come agonista dei **recettori dinorfinici**.

Ancora in fase di studio sono le **proprietà antinfiammatorie** dell'aci-

do ialuronico, che sembra interagire con diverse citochine flogogene (riduzione dei livelli di PGE2) e presenta **proprietà chemiotattiche nei confronti dei fibroblasti**, ma anche di cellule implicate nella cascata infiammatoria (**mastociti**).

Lo **stimolo chemiotattico e pro-mitotico** nei confronti dei fibroblasti è **funzionale al trattamento delle vaginiti atrofiche** per mezzo della "maturazione dell'epitelio", che si ispessisce grazie all'aumento delle cellule intermedie e superficiali. Inoltre tali effetti riparativi hanno un ruolo nella guarigione delle ferite.

In conclusione, il **profilo farmacologico dell'acido ialuronico** è caratterizzato da **elevata sicurezza e da molteplici azioni biologiche, quali l'azione idratante, antalgica, antinfiammatoria e regolatrice a livello del milieu umorale.**

Acido ialuronico: aspetti clinici

Le favorevoli caratteristiche farmacologiche dell'acido ialuronico ne hanno consentito applicazioni cliniche in diversi ambiti. In primo luogo gli **effetti idratante, antinfiammatorio e antalgico** sono stati impiegati in **ortopedia**, prevalentemente per mezzo di preparazioni iniettive intra-articolari.

L'**elevata bioadesività di questa grossa molecola** ne ha incoraggiato l'applicazione, sotto forma di specialità **medicinali ad azione locale, in ginecologia** (gel e tablet) ed in **dermatologia**. Altre possibili applicazioni riguardano l'**oculistica** e più recentemente la **neurologia**, in particolare riguardo il trattamento delle neuropatie periferiche.

Per quanto riguarda l'**ambito ginecologico**, la prima indicazione è il **trattamento dell'atrofia vulvovaginale**. L'acido ialuronico infatti presenta un profilo di sicurezza superiore a quello degli estrogeni per l'ampia applicabilità e l'assenza di effetti collaterali (Ekin 2011; Karaosmanoglu 2011). **L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano normalmente presente nella matrice extracellulare.** Esso viene prodotto e secreto dai fibroblasti durante la fase proliferativa del processo di riparazione tissutale, esercitando un effetto chemiotattico e mitotico nei confronti di altri fibroblasti e di cellule epiteliali che promuovono l'ispessimento dell'epitelio (Anderson 2001).

L'**acido ialuronico** rappresenta un'**alternativa all'estrogeno locale**. Esso viene impiegato sotto forma di biopolimeri che rilasciano molecole d'acqua ai tessuti, **reidratandoli**. Inoltre ha un ruolo nei processi di **riparazione tissutale**. A questo proposito **estrogeno locale e acido ialuronico** possono risultare **sinergici** nel promuovere la maturazione e l'ispessimento dell'epitelio: in modo particolare, nel corso del trattamento si osserva l'aumento della percentuale di cellule superficiali rispetto a quelle basali o parabasali (Uzuka 1981).

Studi clinici randomizzati di non inferiorità hanno dimostrato che tanto gli estrogeni locali quanto l'acido ialuronico sono in grado di migliorare i sintomi associati all'atrofia vulvovaginale. Le differenze nella risposta a ciascun trattamento non sono risultate statisticamente significative (Chen 2013). Entrambi gli approcci hanno dimostrato rapidità d'azione

(efficaci già dopo la terza somministrazione) e l'aumento della risposta all'aumentare della durata del trattamento.

La dispareunia nell'atrofia vaginale dipende da assottigliamento dell'epitelio, riduzione della vascolarizzazione, riduzione di sensibilità e secrezioni, minore elasticità e minore forza di contrazione dei muscoli perineali. Gli estrogeni agiscono su tutti questi fattori determinanti il dolore durante i rapporti, mentre l'acido ialuronico può migliorare solo idratazione e elasticità. **Infatti, l'acido ialuronico non ha dimostrato, al contrario degli estrogeni locali, un'azione sul pH vaginale.** Gli estrogeni determinano una riduzione del pH vaginale, mentre il trattamento con acido ialuronico non ha dimostrato differenze statisticamente significative sul pH. Tuttavia esso non ha presentato un'inferiorità statisticamente significativa nella risposta alla terapia rispetto all'estrogeno locale (Chen 2013).

Conclusioni

L'acido ialuronico presenta caratteristiche di biocompatibilità, innocuità ed efficacia che lo rendono una prima scelta perfetta in tutti i casi di atrofia vaginale in cui la donna non possa o non voglia utilizzare gli estrogeni per via locale.

Presenta inoltre documentati **effetti sinergici in caso di contemporanea terapia estrogenica locale**, potenziando in particolare **idratazione ed elasticità dell'epitelio vaginale e dell'urotelio**, costituendo quindi un ulteriore fattore di difesa e riparazione di mucose molto vulnerabili soprattutto nella postmenopausa.

Bibliografia

- Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. Prof Nurse 2001;17:232-5.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998;92:722-7.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Julia MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Maturitas 2005;52:S46-52.
- Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. J Sex Med. 2013 Jun;10(6):1575-84.
- Ekin M, Yaşar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, Kivanç E. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: A randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2011;283:539-43.
- Karaosmanoglu O, Cogendez E, Sozen H, Asoglu MR, Akdemir Y, Eren S. Hyaluronic acid in the treatment of postmenopausal women with atrophic vaginitis. Int J Gynaecol Obstet 2011;113:156-7.
- Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. J Sex Med 2011;8:666-74.
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. Mayo Clin Proc 2010;85:87-94.
- Martin PL, Yen SSC, Burnier AM, Hermann H (1979) Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. JAMA 242:2699-2700.
- Murta EFC, Filho ACA, Barcelos ACM. Relation between vaginal and endocervical pH in pre- and post-menopausal women. Arch Gynecol Obstet 2005;272:211-3.
- North American Menopause Society (2007) The role of local vaginal estrogen for treatment

- of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 14:355–369.
- Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M (2002) Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 99:556–562.
 - Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22.
 - Uzuka M, Nakajima K, Ohta S, Mori Y. Induction of hyaluronic acid synthetase by estrogen in the mouse skin. *Biochim Biophys Acta* 1981;673(4):387–93.

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

Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

14.30 - 14.50

Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

14.50 - 15.10

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

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

15.10 - 15.30

Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare

Marco Gambacciani (Pisa)

15.30 - 15.50

Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)

Daniele Grassi (Modena)

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

Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini

16.30 - 16.50

Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché

Franca Fruzzetti (Pisa)

16.50 - 17.10

DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce

Tommaso Simoncini (Pisa)

17.10 - 17.30

Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia

Chiara Micheletti (Milano)

17.30 - 17.45

Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna

Claudio Gustavino (Genova)

17.45 - 18.00

Ruolo degli integratori in post menopausa precoce

Dania Gambini (Milano)

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
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