

Ruolo degli integratori in post menopausa precoce

Dania Gambini

Ginecologa - Consulente presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione

Gli ambiti di azione degli integratori in post menopausa precoce sono diversi: **prevenzione dell'osteoporosi**; modulazione dell'impatto della carenza ormonale sul **sistema nervoso centrale** (perdita della memoria, riduzione della capacità di concentrazione, depressione, irregolarità del sonno); azione sulla **funzione neuromuscolare** (rigidità e dolori articolari) e sull'**apparato cardiovascolare** (sintomi vasomotori, dislipidemie).

La **perimenopausa**, ovvero la fase di transizione della vita della donna compresa tra il periodo di completa fertilità (caratterizzato da regolarità della funzione endocrino-riproduttiva ovarica) e il periodo in cui la funzione riproduttiva risulta definitivamente cessata con la scomparsa dei flussi mestruali (postmenopausa), può quindi rappresentare un punto di partenza per la prevenzione di diverse patologie come la patologia cardiovascolare, l'osteoporosi e la patologia oncologica.

Osteoporosi: ruolo del calcio e della vitamina D

Risulta possibile prevenire l'insorgenza dell'osteoporosi ricorrendo all'uso degli integratori, sia in perimenopausa sia in menopausa conclamata, sempre in associazione ad appropriati stili di vita, in primis il movimento fisico quotidiano (Soules 2001).

L'**osteoporosi** è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla **riduzione** e da **alterazioni qualitative della massa ossea**, che si accompagnano ad **aumento del rischio di fratture**.

Si distinguono **forme primitive** (senile e postmenopausale) e **secondarie** (a numerose patologie – tra cui la **celiachia**, le malattie reumatiche, l'anoressia nervosa – e utilizzo di farmaci). L'osteoporosi e la frattura osteoporotica riconoscono una **patogenesi multifattoriale**.

Il sesso femminile, l'inadeguato apporto di calcio con la dieta, la scarsa attività fisica, la menopausa precoce portano a una riduzione della massa ossea (BMD) con conseguente aumento del rischio fratturativo.

Altri fattori aumentano il rischio di cadute, come ad esempio la **disabilità, l'abuso di benzodiazepine e l'alcol**. Altri ancora agiscono sia riducendo la massa ossea sia aumentando il rischio di fratture, come ad esempio **l'età, il fumo, il basso peso corporeo e la carenza di vitamina D**. **I polimorfismi genetici giustificano solo il 30% del rischio osteoporotico.**

Il **metabolismo osseo** è controllato da tre fattori:

- il **paratormone** – liberato dalle paratiroidi – determina una pronta liberazione di calcio dai depositi scheletrici ogni volta che il calcio sierico

diminuisce;

- la **vitamina D** stimola l'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale;
- la **calcitonina** – prodotta dalla tiroide – inibisce l'attività degli osteoclasti e si oppone agli effetti del paratormone.

Ruolo degli estrogeni sul metabolismo osseo

Gli estrogeni promuovono il riassorbimento tubulare del calcio a livello renale; favoriscono la conversione della vitamina D e il conseguente assorbimento intestinale del calcio; aumentano la sintesi di calcitonina che contrasta gli effetti dell'ormone paratiroideo.

Di conseguenza **una loro riduzione o carenza si traduce in una maggiore attività degli osteoclasti e in un aumentato riassorbimento.**

E' stato dimostrato che la perdita di massa ossea conseguente alla ridotta produzione di estrogeni, a livello della colonna vertebrale, inizia già 1.5 anni prima dell'ultimo ciclo mestruale; la BMD (Bone Mass Density) **si riduce del 3% circa l'anno e prosegue per 5 anni.** A livello dell'anca, la BMD declina dello 0.5% - 2%/anno nella perimenopausa e poi del 5-7%/anno in menopausa (Recker 2000).

Valutazione della massa ossea

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA (a doppio raggio X) rappresenta la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. **Il rischio relativo di frattura aumenta di 1.5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità T score).** In accordo con i criteri OMS (1994) la diagnosi di osteoporosi viene posta quando il valore di densità ossea del paziente si situa 2.5 deviazioni standard al di sotto del valore medio di densità dei soggetti giovani (25-30 anni) di pari sesso e razza.

La **densitometria ossea** è indicata nelle donne oltre i 65 anni, in menopausa precoce, in condizioni di magrezza (<57 Kg), tabagismo, uso di farmaci osteopenizzanti (Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi 2014).

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese a impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi e si attua mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta) e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcol) vanno consigliati a tutti. **Una dieta adeguata con una giusta introduzione di vitamina D ed equilibrata con corretto apporto di altre vitamine, carboidrati e proteine può ottimizzare la massa ossea.**

Calcio

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (malassorbimenti, gravidanza). L'intestino è la sede di assorbimento del calcio proveniente dalla dieta. In condizioni normali si introducono circa **600-1000 mg di calcio al giorno**, soprattutto con l'assunzione di latte e derivati (nell'adulto ne è assorbito solo il 40-50%).

L'assorbimento dipende dalla presenza di vitamina D attiva. Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al **grado di carenza alimentare (500-1000 mg/die)** con una **dose massima tollerabile di 2500 mg/die negli adulti**. La sola supplementazione di calcio porta a modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente e in menopausa da oltre 5 anni, con una lieve riduzione del rischio di fratture, ma l'associazione con vitamina D ne aumenta l'efficacia preventiva. Il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, così come il rischio cardiovascolare: **si raccomanda quindi di garantire un adeguato intake di calcio con la dieta e di ricorrere ai supplementi solo quando necessario**. La supplementazione con calcio in perimenopausa può essere considerata una forma di prevenzione verso l'osteoporosi tipica della menopausa, dove la perdita di calcio può essere più marcata, riducendo la perdita di massa ossea.

Vitamina D

Di **origine steroidea**, mediante l'azione dei raggi UV viene convertita in previtamina D3 (colecalfiferolo), che subisce idrossilazione a livello epatico con conversione in 25OHvitD3 (principale metabolita circolante). La doppia idrossilazione a livello renale in posizione 1 porta alla formazione della **forma attiva della vitamina D (calcitriolo)**. La vitamina D aumenta il riassorbimento osseo di calcio, l'assorbimento intestinale di calcio, il riassorbimento renale e la produzione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi.

L'effetto complessivo della vitamina D è quello di **aumentare nel plasma la concentrazione di calcio**. I livelli di 25OH vitamina D sono fondamentali per definire la carenza di vitamina D. In base alle indicazioni dell'Institute of Medicine USA **si raccomanda una dose ottimale superiore a 20 ng/mL (IOM 2011)**. E' già da tempo noto che la **carenza di vitamina D accelera e peggiora il grado di osteopenia e osteoporosi (Holick 2007)**.

L'insufficienza di vitamina D risulta inoltre legata ad un **aumento del rischio di cancro, patologie cardiovascolari, autoimmuni e infettive (Holick 2007; Souberbielle 2010; Rosen 2011)**. È stata dimostrata **una riduzione della mortalità "all-cause" del 7%** nella popolazione supplementata con vitamina D (The Cochrane Collaboration 2014).

L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D presenta maggiori rischi di ipercalcemia e ipercalciuria e non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D. **In Italia l'80% della popolazione è carente di vitamina D**. Va ricordato, a tal proposito, come la concentrazione di vitamina D circolante sia la conseguenza del suo apporto dietetico e dell'esposizione al sole (l'apporto indotto dai raggi solari interviene al massimo per il 30%).

Tale dato italiano si ritiene essere legato a un ridotto intake di grassi animali rispetto ad altri Paesi, da sommarsi alla mancanza di aggiunta di

vitamina D negli alimenti, come avviene nei Paesi del Nord Europa. **La supplementazione giornaliera di vitamina D consigliata è di 800-1000 UI/die.** Gli effetti collaterali dovuti al sovradosaggio della vitamina D (liposolubile) sono quelli tipici dell'ipercalcemia: anoressia, nausea, poliuria (aumentata diuresi), calcificazioni, sonnolenza, perdita di peso, diarrea, calcoli renale, ipertensione e insufficienza renale (Koutkia 2001).

La carenza di calcio e vitamina D rappresenta **la causa più comune di mancata risposta alla terapia farmacologica dell'osteoporosi.**

Oligoelementi, vitamine e fitosostanze

Magnesio: modula l'attività dei canali ionici regolando la permeabilità di membrana, coopera al trasporto di Na e K transmembrana, influenza il livello di calcio intracellulare con ruolo nella contrazione muscolare. E' indispensabile per l'attività cardiaca, il corretto funzionamento del SNC e SNP (controllo dello stato di irritabilità/emotività), come attivatore di enzimi essenziali; stimola l'assorbimento di molte vitamine. **Facilita l'assorbimento di calcio, fosforo, sodio e potassio, rafforzando così il tessuto osseo;** è stato inoltre dimostrato come la carenza di magnesio determini una riduzione dei livelli di paratormone e vitamina D, con conseguente riduzione della neoformazione ossea (Rude et al 2009).

Equiseto: mineralizzante naturale, ricco in sali minerali (potassio e silicio), sinergizza e completa l'azione della vitamina D, facilita la formazione di carbonato di calcio accelerando i tempi di ricalcificazione.

Quercetina: è un flavonoide (derivato vegetale) antiossidante con effetto antinfiammatorio/antitrombotico, di protezione dei capillari, inibizione ciclossigenasi e lipossigenasi con conseguente riduzione di PG, LT e NO (benessere cardiovascolare). Manifesta infatti una capacità di "sottrazione diretta" (azione scavenger) dei **radicali liberi** prodotti in eccesso (Choi 2002), ma è anche in grado di contrastarne efficacemente la produzione. Svolge inoltre **azione citoprotettiva**, inserendosi all'interno del doppio strato lipidico delle membrane cellulari e proteggendole dai radicali liberi (Movileanu 2000). Aiuta a modulare i disturbi del sonno e dell'umore, manifestando **un'azione ansiolitica e antidepressiva.**

Vitamina C: regola la **biosintesi del collagene**, interviene nella sintesi degli ormoni corticosteroidi, ha azione antiossidante e favorisce l'assorbimento del ferro.

Zinco: ha proprietà antiossidante con ruolo nella sintesi degli ormoni sessuali. Principalmente indicato nella perimenopausa per il controllo dei sintomi neurovegetativi e l'azione sul metabolismo osseo.

Vitamina K: è sintetizzata a **livello intestinale** ad opera della flora batterica residente nel colon. Negli Stati Uniti e in Europa il 60% di vitamina K (70-80 µg/d) è introdotto con i vegetali (spinaci, bietola, cavolo, cavolfiore, broccoli), la maggior parte dei quali a foglia verde. Minime quantità sono contenute anche nella carne e nel formaggio. Interviene nella sintesi dei fattori della coagulazione (II, VII, IX, X), ha ruolo nella prevenzione dell'aterosclerosi (previene il deposito di calcio a livello della parete delle arterie) (Theuwissen et al 2012), manifesta un'azione antinfiammatoria ed è coinvolta nel rimodellamento osseo (attivazione dell'osteocalcina e inibizione degli osteoclasti). **Attualmente non utilizzata da un punto di vista**

clinico per la cura dell'osteoporosi (Guralp et al 2014). Nella donna dopo i 50 anni si ha una diminuzione significativa della produzione di vitamina K ad opera dei batteri intestinali.

Passiflora: di origine vegetale, esplica un'azione coadiuvante nel controllare i **disturbi del sonno e dello stress** (irritabilità e ansia) e manifesta un effetto benefico su alcuni dei disturbi della perimenopausa, come le vampate e l'eccessiva sudorazione notturna (Sarkar et al 2006). Sembra svolgere un'azione antagonista sul recettore GABA-B (Appel 2011). Possiede un'azione **sedativa sul sistema nervoso centrale**, soprattutto a livello della zona motoria del midollo spinale e dei centri del sonno, utile in particolar modo nell'**insonnia di tipo cerebrale**, dove provoca un sonno simile a quello fisiologico e un risveglio senza obnubilamento del sensorio.

Resveratrolo: è un estratto vegetale ottenuto dalla radice del *Polygonum cuspidatum*, caratterizzato da uno spiccato **potere antiossidante** e da una **struttura simil-estrogenica**, potenzialmente utile nel controllare i disturbi della perimenopausa. Aiuta a contrastare il rischio cardiovascolare (riduzione dislipidemie) (Hung 2000), inibisce l'aggregazione piastrinica (Wu 2011) e i fenomeni di invecchiamento della pelle. In combinazione con la quercetina mostra effetti sinergici, favorendo il corretto bilancio energetico cellulare e quindi contribuendo a mantenere l'equilibrio ponderale (peso corporeo), spesso alterato nel periodo perimenopausale.

Soia fermentata: presenta **azione estrogenica, cardioprotettiva, ipocolesterolemizzante** oltre a un'azione sui **disturbi neurovegetativi**. Inoltre ha ruolo nella protezione da osteoporosi (aumenta la BMD). Gli isoflavoni alla dose di **100 mg/d** sono un trattamento efficace e ben tollerato per ridurre sia i sintomi tipici della menopausa sia il rischio cardiovascolare della donna in questa fase della vita (Han 2002). Possono **ritardare l'insorgenza della malattia cardiovascolare aterosclerotica riducendo l'infiammazione vascolare, lo stress ossidativo, l'aggregazione piastrinica e i livelli di lipidi plasmatici**. Inoltre, migliorando la compliance vascolare, può moderare l'ipertensione, un importante fattore di rischio di aterosclerosi.

Melatonina: ormone prodotto da **ghiandola pineale, retina, cute e tratto intestinale** con ritmo circadiano (sintesi e secrezione stimolata dal buio). Si ritiene che anche gli ormoni sessuali femminili, in particolar modo gli estrogeni, vadano ad agire sul suo rilascio. Influenza il **tono dell'umore e il sonno**. E' stato dimostrato che la concentrazione di melatonina risulta più bassa nella donna in postmenopausa, ma sono necessari ulteriori studi per chiarire il suo eventuale ruolo nella prevenzione dei sintomi menopausali (Toffol et al 2014).

Conclusioni

Gli integratori, siano essi fitosostanze, vitamine e/o oligoelementi, opportunamente scelti e personalizzati, consentono di agire già in **perimenopausa per la prevenzione dei disturbi tipici della menopausa**, come sintomatologie vasomotorie, disturbi del sonno, ansia, osteoporosi, problemi cardiovascolari, sovrappeso.

In aggiunta all'utilizzo di **integratori specifici**, che combinano diverse

sostanze con azione sinergica sul benessere della donna, bisogna intervenire sui **fattori di rischio correggibili**, con monitoraggio della pressione arteriosa, del profilo lipidico e della glicemia (il controllo del peso corporeo e della distribuzione del grasso corporeo possono incidere notevolmente sul rischio cardiovascolare).

E' indispensabile incoraggiare la donna a **migliorare in modo consistente i propri stili di vita**, così da ottimizzare l'aiuto e il benessere ottenibile **con una scelta clinicamente mirata di integratori specifici, ben individualizzati**.

Bibliografia

- Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the Beta-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res.* 2011, vol. 25, p. 838-843
- Choi JS, Chung HY, Kang SS, Jung MJ, Kim JW, No JK, Jung HA. The structure-activity relationship of flavonoids as scavengers of peroxynitrite. *Phytother Res.* 2002, vol. 16, n. 3, p. 232-235.
- The Cochrane Collaboration. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults (Review) 2014 Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- Guralp O, Erel CT. Effects of vitamin K in postmenopausal women: Mini review. *Maturitas* 77 (2014) 294-299.
- Han KK, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2002, vol. 99, p. 389-394
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007, vol. 357, n. 3, p. 266-81.
- Hung LM, Chen J-K, Huang S-S, et al. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovascular Res.* 2000, vol. 47, p. 549-555.
- Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001, vol. 345, n. 1, p. 66-7.
- Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi; Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo minerale e delle Malattie dello Scheletro anno 2014
- Movileanu L, Neagoe I, Flonta ML. Interaction of the antioxidant flavonoid quercetin with planar lipid bilayers, *Int J Pharmac.* 2000, vol. 205, p. 135-146.
- Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000, vol. 15, p. 1965-1973.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *New England Journal of Medicine* 2011;364(3):248-54.;
- Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and Hormonal effects of magnesium deficiency. *Journal of the American college of Nutrition.* 2009 vol. 28 no2, 131-141.
- Sarkar PD, Sharma T, Maheshwari RS Sociosexual behavioural disturbances in menopause and their prevention by *Passiflora incarnata*. *Biomedical Research* 2006; 17(3): 197-200.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010;9(11):709-15.).
- Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001, vol. 76, p. 874-78
- Theuvsen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *American society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2012, 3: 166-173.
- Toffol E, Kalleinen N, Haukka J et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*, 2014, vol. 21, no 5, 493-500.
- Wu JM, Hsieh TC. Resveratrol: a cardioprotective substance. *Ann N Y Acad Sci.* 2011, vol. 1215, p. 16-21.

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