



CONOSCERE LA MENOPAUSA

La menopausa, la fine del periodo riproduttivo, non è così improvvisa: può essere affrontata con consapevolezza e rappresenta per la donna anche un'occasione significativa di verifica del suo stato di salute.

* **Francesco Saverio Pansini**

Il termine “Menopausa” deriva dal greco “μήν”, mese, e “παύσις”, cessazione. Etimologicamente indica il momento della cessazione definitiva dei flussi mestruali, che segna la fine del periodo riproduttivo della vita della donna a seguito del completo esaurimento del patrimonio follicolare ovarico delle ovaie: circa 7 milioni di ovociti presenti al 5° mese di gestazione, 400 mila alla pubertà, 1500 in età fertile e solo 400 ovociti prima della menopausa (1). L'essere umano non è l'unica specie animale soggetta a tale evento: lo stesso fenomeno è stato osservato anche in altri primati (2) e nei cetacei (3).

Menopausa, evento non improvviso e complicato

L'avvento della menopausa non è di norma un evento improvviso, ma è anticipato nel corso degli anni che precedono le ultime mestruazioni da modificazioni dell'attività endocrina e riproduttiva delle ovaie, prima subcliniche e poi sintomatiche, che riflettono, accanto alla progressiva diminuzione della capacità riproduttiva ovarica, anche il calo della produzione dell'estradiolo, il principale ormone estrogenico femminile. Queste modificazioni iniziano in modo insensibile già dopo i 30 anni di età, e nella maggior parte delle donne si concludono con la completa perdita della capacità riproduttiva e ormonale estrogenica dell'ovaio tra i 50 e 51 anni di età. Poiché l'aspettativa di vita tende sempre più a prolungarsi (Figura 1), mentre l'età di insorgenza della menopausa rimane costante, sempre più

donne vivranno prive di estrogeni in postmenopausa.

Il periodo che preannuncia la menopausa è caratterizzato da modificazioni e sintomi clinicamente evidenziabili e va sotto il nome di “Transizione Perimenopausale” (o più semplicemente “perimenopausa”). Questo periodo, di durata estremamente variabile da donna a donna (mesi o anche più anni) è fondamentalmente caratterizzato da una “instabilità endocrina” dell’ovaio (a causa della non più efficiente e regolare maturazione dei follicoli) (4). Questa instabilità è responsabile della estrema variabilità sintomatologica tipica di questa fase transizionale. Durante questo periodo compaiono irregolarità dei cicli mestruali (anticipi anche modesti dei flussi nelle fasi iniziali e, successivamente, ritardi anche di oltre 2 mesi nelle fasi più tardive). Il periodo della vita durante il quale più probabile è la comparsa di queste modificazioni con l’avvento della menopausa è noto con il termine di “Climaterio” ed è compreso tra 45 anni e 55 anni di età. La diagnosi di avvenuta menopausa è possibile solo dopo un’assenza di almeno 12 mesi dei flussi e in presenza delle modificazioni ormonali tipiche della menopausa (calo del livello ematico dell’estradiolo e aumento di quello del FSH ormone di origine ipofisaria) (5-7).

Multiformità e variabilità della sintomatologia climaterica

Le modificazioni della produzione ormonale ovarica sono dirette responsabili di modificazioni organiche (gli organi più sensibili sono l’apparato riproduttivo e il sistema nervoso centrale), a loro volta causa della comparsa di sintomi multiformi, a volte di intensità tale da alterare in modo significativo la qualità di vita (come vampate di calore, sudorazioni, palpitazioni, secchezza vaginale) (8, 9).

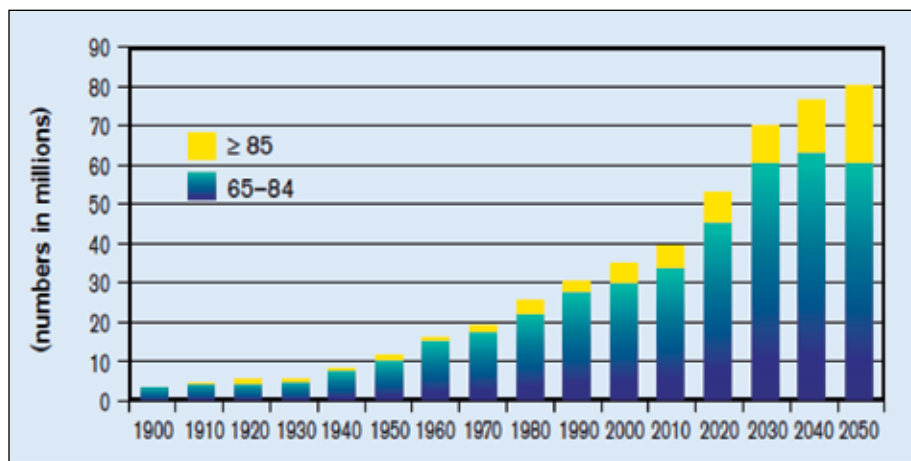


Figura 1. Il numero di individui di età superiore a 65 anni aumenterà in modo significativo nei prossimi 50 anni (e quindi anche il numero di donne in postmenopausa)

Da: Hobbs FB, Damon BL, eds. 65+ in the United States. Washington, DC:US Bureau of the Census 1996. Available at: <http://www.census.gov/prod/1/pop/p23-190/p23190-f.pdf>. Accessed May 25, 2004

La Sindrome Climaterica

La presenza durante il climaterio di sintomi correlati alle modificazioni ormonali ovariche è noto con il termine di “Sindrome Climaterica”. Non tutte le donne (circa il 60%) accusano disturbi, anche se le modifiche ormonali sono effettivamente presenti in tutte le donne. Durante la fase della “transizione perimenopausale”, per l’estrema instabilità della produzione ormonale ovarica (estradiolo e progesterone), possono presentarsi sia sintomi da eccesso ormonale estrogenico (ritenzione idrica, flussi mestruali più abbondanti, senso di tensione mammaria, nervosismo) che da carenza (come vampate di calore, sudorazione, palpitazioni e secchezza vaginale). La perimenopausa è la fase

più critica non solo per la qualità di vita della donna, ma anche per il “management” medico. In questo periodo, tra l’altro, il rischio di andare incontro a emorragie uterine (meno-metrorragie) è aumentato, soprattutto in quei casi in cui l’utero non è normale (es. per la presenza di fibromiomi) e quindi maggiormente sensibile agli sbalzi ormonali. Oltre alla sintomatologia soggettiva, presente sin dall’inizio della transizione perimenopausale (Figura 2), hanno luogo modificazioni organiche metaboliche, prima clinicamente silenti (come la perdita eccessiva di calcio dallo scheletro e l’aumento del colesterolo) e poi in seguito tali da poter divenire vere e proprie malattie (come l’osteoporosi e la malattia cardiovascolare). Il periodo suc-

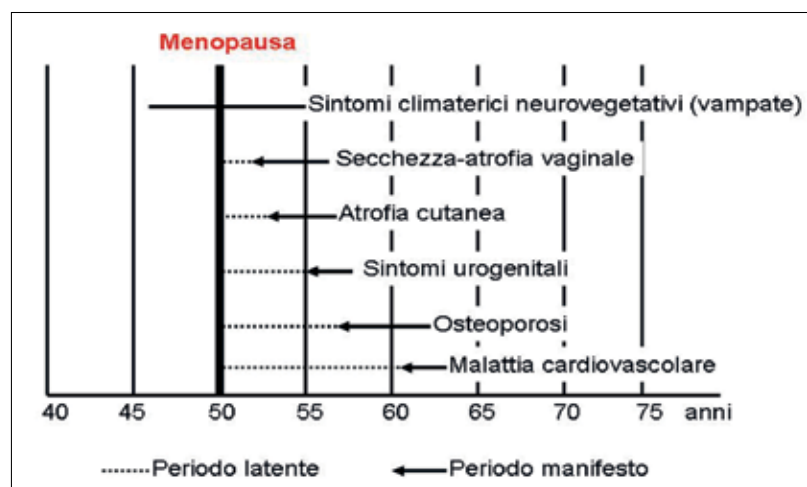


Figura 2. Tempi di latenza e di comparsa dei sintomi climaterici e delle problematiche menopausali



Figura 3. La donna che affronta il periodo della “transizione perimenopausale” è a maggior rischio di accumulo di grasso addomino-viscerale (Photo Credit Jupiterimages/Polka Dot/Getty Images)

cessivo alla menopausa (“post-menopausa”) è dominato invece dalla possibile comparsa solo dei sintomi da carenza estrogenica (vampate di calore, sudorazione, insonnia, secchezza vaginale) per la definitiva cessazione dell’attività ovarica (10).

La multiformità della Sindrome Climaterica è dovuta a varie cause (11-21):

- i) alla variabilità dei livelli periferici ormonali da donna a donna e nel tempo;
- ii) alla capacità degli ormoni (in primis l’estradiolo) di interagire a vario livello nell’organismo per la presenza di recettori specifici degli estrogeni in svariati organi sia genitali che extra-genitali (sistema nervoso centrale, scheletro, fegato, cute);
- iii) alla possibilità di compenso del deficit ormonale ovarico per possibile produzione di estrogeni in sede extra-ovarica (es. a livello del grasso addomino-viscerale, per trasformazione degli androgeni circolanti o per conversione in estrogeno o androgeno, a livello intracellulare, del pro-ormone

DHEA di origine surrenalica);
iv) all’interazione tra ovaie e altre ghiandole endocrine (tiroide, surrene, ipofisi) con comparsa, anche in sovrapposizione, di sintomi analoghi a quelli climaterici.

Il rischio metabolico in menopausa

Le modificazioni ormonali del climaterio esercitano un’influenza negativa sul metabolismo dell’organismo, in particolare a livello osseo, dei grassi e dei carboidrati. Tali modifiche possono nel tempo tradursi in alterazioni irreversibili con rischio anche di insorgenza di vere e proprie patologie.

Metabolismo osseo

Gli estrogeni, tra le varie azioni, hanno quella di modulare l’attività metabolica ossea favorendo l’osteof ormazione soprattutto attraverso l’inibizione dell’attività osteoclastica di riassorbimento osseo. Questo fenomeno è testimoniato dai più bassi livelli ematici dei markers specifici di riassorbimento osseo (come il CTx e l’NTx) in presenza di livelli periferici significativi di estradiolo come avviene prima della menopausa. Al contrario, in carenza di estrogeni, il livello dei markers di riassorbimento tende ad aumentare. Inoltre, l’aumento dello stress ossidativo conseguente al deficit estrogenico può contribuire alla maggiore perdita ossea e allo sviluppo dell’osteoporosi dopo la menopausa. A livello del tessuto osseo l’aumentato riassorbimento conseguente al deficit estrogenico è responsabile di perdita della massa ossea, in particolare del contenuto minerale, soprattutto del calcio. Questa perdita ossea può essere causa di deterioramento della struttura scheletrica con conseguente indebolimento e fragilità e aumentato rischio di frattura, anche a seguito di minimo trauma. Questa condizione è

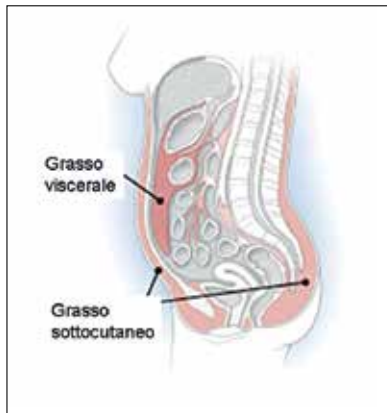
nota con il nome di “Osteoporosi” e colpisce soprattutto la donna. La maggiore perdita ossea (e quindi il maggior rischio di osteoporosi) è presente durante i primi 5-6 anni dalle ultime mestruazioni, quando lo scheletro perde sostanza ossea a un ritmo accelerato fino al 5% annuo. Le donne in postmenopausa colpite da osteoporosi sono particolarmente sensibili alle fratture dell’anca, polsi e colonna vertebrale (22-28).

Metabolismo dei grassi

Parallelamente al calo del livello estrogenico, in coincidenza della menopausa, nella donna il rischio di malattia cardiovascolare aumenta in modo significativo. Il rischio, inferiore a quello dell’uomo prima della menopausa, tende infatti dopo la menopausa ad aumentare, eguagliandolo e superandolo.

Questo fenomeno ha varie motivazioni:

- i) *Aumento del grasso addomino-viscerale*: in coincidenza con la transizione perimenopausale è presente una tendenza alla cosiddetta “dominanza estrogenica” cioè un eccesso estrogenico, assoluto o relativo, legato alla persistenza follicolare per ritardo maturativo con resistenza a concludere il ciclo ovarico (29). In queste condizioni è presente un iperestrogenismo assoluto per eccessiva produzione estrogenica o anche un iperestrogenismo relativo per deficit della produzione di progesterone a causa del ritardo o mancanza di formazione del corpo luteo. Gli estrogeni in eccesso possono esercitare effetti indesiderati come la stimolazione eccessiva dell’endometrio o favorire l’accumulo del tessuto adiposo, specie quello addomino-viscerale, che spesso si traduce in aumento eccessivo del cosiddetto girovita (Figura 3). Poiché i depositi di grasso viscerale



(Figura 4) sono caratterizzati da un contenuto elevato di aromatasi, sono causa a loro volta di produzione estrogenica per trasformazione (“aromatizzazione”) degli androgeni circolanti, contribuendo in tal modo ancor più al rafforzamento della “dominanza estrogenica” in un ciclo chiuso perverso (30). Una scarsa attività fisica e una alimentazione non corretta fanno sì che i depositi di grasso tendano ancor più ad aumentare. Questo tipo di grasso è “metabolicamente” diverso dal grasso sotto-cutaneo e specificatamente dannoso per l'apparato cardiovascolare, in quanto rilascia sostanze infiammatorie, come le citochine TNF (*tumour necrosis factor*) e l'Interleukina-6 (IL-6) in grado di ledere l'endotelio vasale. Recenti studi hanno dimostrato che molte citochine (tra cui le adipochine) hanno capacità anche “infiammatorie” insieme alla leptina, l'adiponectina, la PCR, il PAI-1, tutte prodotte dal tessuto adiposo viscerale, e per queste caratteristiche possono interferire in modo negativo con l'omeostasi circolatoria, la pressione arteriosa e la resistenza insulinica. Il grasso viscerale è inoltre responsabile di un maggiore rilascio di trigliceridi in circolo, fattori indipendenti di rischio trombotico. Infine, l'eccesso di grasso addomino-viscerale, anche in presenza di un peso normale, è associato a eccesso significativo di mortalità per malattia coronarica.

La cosiddetta “Sindrome Metabolica” è un *cluster* di indici patolo-

Tabella I. La Sindrome Metabolica.

(Criteri sec. American Heart Association/Updated NCEP, 2005)

- Adiposità centrale (vita > 88 cm)
- Pressione arteriosa elevata
- Glicemia ≥ 100 mg/dl
- Colesterolo-HDL < 50 mg/dl o Trigliceridi ≥ 150 mg/dl

(per la diagnosi devono essere almeno presenti 3 componenti del “cluster” sintomatologico)

Lin JW et al, J Clin Endocrinol Metab 2010, 95:4258-4267

A sinistra: figura 4. Grasso viscerale e sottocutaneo

gici (alti livelli di trigliceridi, ipertensione, bassi livelli di Col-HDL) presenti in associazione (Tabella I). La sindrome è più frequente nella donna e dopo la menopausa e rappresenta il livello di rischio più elevato per la malattia cardiovascolare (31-34). Per questi motivi riuscire a modulare, con opportuni interventi, l'eccessiva e non bilanciata produzione estrogenica da parte dell'ovaio durante la fase di transizione perimenopausale e assicurare una adeguata alimentazione e attività fisica, anche dopo la menopausa, rappresentano norme essenziali per non innescare questa spirale metabolica perversa (35-39).

ii) *Aumento dei livelli del colesterolo*: Diverse ricerche condotte negli anni '90 del secolo scorso avevano già indicato che con la menopausa il livello del colesterolo tende ad aumentare con aumento in postmenopausa del rischio cardiovascolare (40, 41). Dati più recenti hanno esplorato più in profondità il fenomeno, dimostrando che la transizione perimenopausale si accompagna a un aumento di tutte le frazioni del colesterolo (42) con una successiva significativa diminuzione della frazione HDL in postmenopausa e un aumento di quella LDL, causa di un elevato rischio metabolico (43). Queste modificazioni, in effetti, a un primo esame non appaiono vistose, ma considerato che la donna vive ora sempre più anni della sua vita in postmenopausa in assenza dell'ef-

fetto protettivo dei suoi estrogeni, ogni piccolo incremento del livello del colesterolo LDL e diminuzione di quello HDL hanno conseguenze cumulative nel tempo. Se la donna all'inizio della transizione perime-

micovita®

INTEGRATORE ALIMENTARE A BASE DI ESTRATTI VEGETALI

Funghi: energia, difesa, salute

MAITAKE
AGARICUS BLAZEI
CORDYCEPS SINENSIS
REISHI
SHIITAKE

NATUR FARMA

LABORATORIO INTEGRATORI A BASE DI ERBE

Via Mazzini, 29 f - 37400 Pressana (VR)
Tel.: 0442 411196 - 412471 - Fax: 0442 419616
info@naturfarma.it www.naturfarma.it

nopausale ha livelli normali del colesterolo queste piccole modifiche menopausali non avranno un reale significato clinico. Al contrario, se all'inizio esistono livelli "border-line" o presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, queste piccole variazioni postmenopausali possono avere ripercussioni sul piano clinico.

Metabolismo dei carboidrati

È stato dimostrato che l'avvento della menopausa spontanea è correlato a una diminuzione della tolleranza al glucosio e che questo fenomeno è in gran parte dipendente dall'aumento del grasso viscerale e già inizia durante la fase di transizione perimenopausale. La deprivazione acuta estrogenica dopo ovariectomia nella menopausa chirurgica è causa di una alterazione significativa del metabolismo dei carboidrati (44-46).

Queste modificazioni metaboliche, nel loro complesso, sono responsabili dell'aumentato rischio di comparsa dopo la menopausa di importanti patologie come l'osteoporosi (e fratture correlate) e la malattia cardiovascolare.

Come ridurre il rischio metabolico

Ridurre il rischio metabolico significa attuare un programma personalizzato di prevenzione. Cogliere le modifiche del metabolismo all'inizio significa intervenire prima che danni definitivi si siano instaurati. La diagnosi precoce delle modificazioni metaboliche è essenziale. Infatti, attraverso la valutazione della densità ossea, dei livelli ematici dei markers biochimici di riassorbimento osseo (come Ctx e NTx), della vitamina D e PTH, dei markers del metabolismo lipidico (colesterolo totale LDL, HDL, trigliceridi) e dei carboidrati (glicemia, emoglobina glicata)

è possibile intervenire in tempo prima che modificazioni irreversibili si instaurino con insorgenza di vere patologie (come malattia cardiovascolare e osteoporosi). La menopausa quindi rappresenta per la donna anche un'occasione significativa di verifica del suo stato di salute. Importante è seguire un sano "stile di vita" intendendo con ciò un'equilibrata alimentazione, un'attività fisica appropriata, la profilassi del deficit della vitamina D e K2, due composti prodotti in natura dal nostro organismo e da quello di tutti i mammiferi e non di origine vegetale. Queste due vitamine, importanti fattori di regolazione sia del metabolismo osseo che cardiovascolare, tendono a essere deficitarie dopo i 50 anni e dopo la menopausa. Infine, rilevante è rafforzare l'organismo nei suoi meccanismi fisiologici, eliminando (o quanto meno riducendo) tutti i possibili fattori "modificabili" che possono interferire in modo negativo (come l'abuso di fumo, di alcool, di caffeina). Infine, la valutazione della prescrizione ormonale sostitutiva ai fini di prevenzione va valutata in relazione alla sintomatologia eventualmente presente e al quadro clinico (47-51).

TRATTAMENTO DEI SINTOMI CLIMATERICI

La Terapia Ormonale Sostitutiva (HRT)

La multiformità e variabilità della sindrome climaterica richiede un approccio terapeutico mirato e personalizzato. La sostituzione ormonale degli ormoni deficitari, attraverso la cosiddetta "Terapia ormonale sostitutiva" (HRT), è il trattamento di scelta della Sindrome climaterica in quanto mira a eliminare la "causa prima" delle modificazioni metaboliche e dei sintomi rispettando la fisiologia dell'organismo. L'efficacia nei

confronti dei sintomi climaterici (vampate, sudorazioni, secchezza vaginale) è ben documentata. La HRT dovrebbe essere prescritta solo a menopausa confermata riproducendo al massimo l'ambiente ormonale pre-esistente. Ciò è possibile con l'uso di "ormoni bio-identici" (preferenzialmente commerciali e non galenici), a dosi che rispecchino l'ambiente ormonale fisiologico della premenopausa, attraverso vie di somministrazione che mimino il rilascio ormonale ovarico, evitando la via orale che contempla il passaggio epatico degli ormoni (*first-pass effect*) come avviene in natura. Nella HRT la somministrazione del progesterone (o progestinico), in associazione all'estrogeno, è d'obbligo in presenza dell'utero (cioè nella menopausa spontanea), mentre non è necessaria nella donna isterectomizzata (menopausa chirurgica). La funzione fisiologica del progesterone è quella di evitare un'eccessiva stimolazione dell'endometrio (il rivestimento cellulare della cavità uterina) da parte dell'estrogeno, analogamente a quanto avviene in natura durante il ciclo ovarico.

La HRT è terapia prescritta fin dagli anni 1970 con l'utilizzazione inizialmente di prodotti ormonali somministrati soprattutto per via orale non bioidentici, modificati farmacologicamente o di estrazione animale. La terapia ormonale è stata ampiamente utilizzata in origine a scopo preventivo "anti-aging" (ma anche per il trattamento dei sintomi climaterici) e il suo uso è andato così progressivamente aumentando fino agli inizi del 2000, quando negli USA ben il 40% delle donne ne faceva uso. Dal 2002, anno di pubblicazione dello studio WHI (*Women Health Initiative*) (52) le prescrizioni ormonali sono diminuite vertiginosamente a cau-

sa del bilancio sfavorevole rischio/beneficio evidenziato dallo studio WHI. Infatti, tale studio, avvalendosi di una casistica notevole in un modello di tipo prospettico-controllato, aveva messo in evidenza che la HRT prescritta in “donne sane” (come definite dal protocollo di reclutamento dello studio) utilizzando estrogeni coniugati di origine equina per via orale in associazione combinata continua con medrossiprogesterone acetato per la durata di oltre 5 anni, era accompagnata da una diminuzione del rischio di osteoporosi (e fratture correlate) e del carcinoma al colon. A tale effetto benefico si associava però un effetto indesiderato a causa dell'aumento del rischio mammario e cardiovascolare coronarico e trombotico venoso. Questo effetto era superiore ai possibili benefici.

Gli autori dello studio concludevano quindi che la HRT non appariva indicata come terapia a lungo termine per la prevenzione di patologie croniche postmenopausali (come l'osteoporosi e la malattia cardiovascolare) e che non doveva essere prescritta per tali indicazioni e, se era in corso, doveva essere sospesa. Nel corso degli anni successivi si è assistito a una profonda revisione e critica dello studio WHI da parte degli stessi ricercatori che lo avevano organizzato. Le nuove analisi (unitamente ai recenti documenti di consenso internazionale) hanno permesso di trarre nuove conclusioni che hanno modificato, almeno in parte, quelle originali dello studio WHI (53-59).

HRT a 10 anni dallo studio WHI

A 10 anni dalla pubblicazione dello studio WHI è possibile trarre alcune nuove conclusioni:

a) *rischio mammario*: l'aumento

di incidenza del carcinoma mammario esiste. Il rischio reale è comunque minimo in termini assoluti. Sono stati riscontrati 19 casi in più di neoplasia ogni 1.000 donne in terapia rispetto al numero di neoplasie riscontrabili in assenza di trattamento ormonale (circa 50). Questo aumentato rischio è paragonabile a quello presente nelle donne con menarca anticipato o in menopausa tardiva in cui le donne sono esposte per più anni all'azione dei loro stessi estrogeni e del progesterone. È stato anche dimostrato che l'effetto è correlato all'uso dell'estrogeno in associa-

zione progestinica e non del solo estrogeno (nelle donne in menopausa chirurgica in cui sono prescritti solo estrogeni per lo stesso numero di anni non è riscontrabile un aumento dell'incidenza del carcinoma mammario, ma anzi una diminuzione anche se non statisticamente significativa); l'effetto appare essere quello di “promuovere” la crescita di una neoplasia pre-esistente non ancora diagnosticata a causa delle dimensioni ancora piccole, al di sotto del limite di rilevamento delle tecniche mammografiche ed ecografiche. L'effetto cessa alla sospensione



LAVORAZIONI C/TERZI **Di integratori alimentari liquidi e liofilizzati**

Si eseguono produzioni di piccoli e medi lotti

- Integratori alimentari in monodose da 10 e 15 ml
- Integratori con contagocce da 50 e 125 ml
- Sciroppi e soluzioni in flaconi fino a 1000 ml
- Liofilizzazione in monodose con sigillatura sottovuoto
- Integratori di nostra produzione
- Lavorazione materie prime fornite dal cliente
- Confezionamento finale
- Assistenza per formulazioni personalizzate
- Assistenza per la procedura di notifica ministeriale

TECNO-LIO
L'energia della Vita

Tecno-lio S.a.s.

Via Riviera Berica, 258
36100 Vicenza
Tel.0444530465 - fax.0444532275
E-mail: info@tecno-lio.it
Website: www.tecno-lio.it

Foto di F. Mearrelli



Cimicifuga racemosa

della terapia. Non esistono, infine, dati sull'uso di ormoni per via "non orale" o "bioidentici" (i dati disponibili riguardano solo la via orale e l'uso di estrogeni coniugati di estrazione equina in associazione combinata-continua con il progestinico medrossiprogesterone acetato); la HRT non deve essere prescritta nelle donne con precedente carcinoma mammario.

b) *rischio cardiovascolare*: la HRT per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare non è raccomandabile anche se non è stato evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare prima dei 60 anni e comunque entro 10 anni dalla menopausa. I dati di protezione cardiovascolare dimostrati con la terapia a lungo-termine con soli estrogeni necessitano di ulteriori conferme. Comunque è da considerare come beneficio aggiuntivo i possibili effetti di prevenzione della HRT prescritta per la presenza di sintomi climaterici. La HRT per via orale è accompagnata da un aumento significativo del rischio trombo-embolico venoso al contrario della HRT per via transdermica.

c) *rischio osteoporotico*: la HRT previene una perdita eccessiva di massa ossea e l'insorgenza di fratture osteoporotiche nelle donne ad alto rischio se prescritta prima dei 60 anni di età e comunque entro 10 anni dalla menopausa.

d) *prescrizione ormonale*: la decisione di usare o meno la HRT deve essere assunta da ciascuna donna dopo aver ricevuto sufficienti informazioni e chiarimenti dal medico ai fini di una decisione di scelta "informata". La dose ormonale, il tipo di schema terapeutico e di ormoni, devono essere personalizzati in base al quadro clinico e ai bisogni individuali. Non possono essere posti limiti "arbitrari" nella



Semi di soia essiccati

Glycine max



durata di uso della HRT: se i sintomi alla sospensione persistono in modo invalidante, i benefici sopravanzano i rischi. Regola generale è utilizzare la “dose minima efficace” e la “durata più breve possibile” in relazione a un sufficiente controllo della sintomatologia. Nella donna solo con sintomi locali da carenza ormonale (come secchezza-atrofia vaginale, dispareunia) è opportuno solo l'uso di estrogeni locali. Sono raccomandabili controlli almeno annuali per la valutazione dell'efficacia, tollerabilità e accettabilità della HRT. Nella menopausa prematura è comunque consigliabile la HRT indipendentemente dalla sintomatologia fino all'età media della menopausa (50-51 anni). Nel caso si debba prescrivere la HRT in età superiore a 60 anni è raccomandabile utilizzare la via transdermica e i dosaggi più bassi possibile in relazione alla efficacia terapeutica. La prescrizione di “ormoni bio-identici” non farmaceutici (galenici) non è ancora supportato da evidenze scientifiche controllate di efficacia e sicurezza (60).

e) *bilancio globale rischio-beneficio*: i benefici della terapia ormonale sopravanzano i rischi nel trattamento dei sintomi associati alla menopausa solo nel caso che la HRT sia prescritta prima dell'età di 60 anni e comunque entro 10 anni dalla menopausa. Inoltre, in tali condizioni la mortalità globale appare diminuita se sono prescritti solo estrogeni (come è possibile nelle donne isterectomizzate) (61, 62).

Altre terapie farmacologiche

Basse dosi di alcuni antidepressivi, inibitori della ricaptazione della serotonina (come la paroxetina e la fluoxetina) o anche della ricaptazione della noradrenalina (come

la venlafaxina), possono ridurre le vampate di calore. Questi anti-depressivi vengono considerati da alcuni medici come il trattamento di scelta nel caso la terapia ormonale sostitutiva non possa essere prescritta. La loro efficacia è inferiore a quella della terapia ormonale e sono possibili effetti collaterali indesiderati, come nausea, vertigini, aumento del peso o disfunzione sessuale (63-65).

La gabapentina, un anti-convulsivante analogo dell'acido gamma-aminobutirrico, utilizzato nel trattamento delle crisi epilettiche e del dolore neuropatico associato all'*herpes zoster*, ha dimostrato di ridurre i sintomi climaterici con un meccanismo sconosciuto con una riduzione della frequenza delle vampate del 45 per cento (rispetto al 29 per cento del placebo) (66).

La clonidina, un agonista 2-adrenergico centrale, somministrabile in compresse o per via transdermica (cerotto), è un farmaco utilizzato come anti-ipertensivo. Si è dimostrato di una qualche efficacia nel trattamento delle vampate di calore in climaterio, anche se può dare effetti collaterali spiacevoli come vertigini, sonnolenza, secchezza delle fauci, affaticamento, costipazione. La clonidina per via orale ridurrebbe del 46% la frequenza delle vampate e del 80% se somministrato per via transdermica con cerotto (67-69).

La fitoterapia

Numerosi sono gli studi condotti circa l'efficacia di vari prodotti di derivazione erboristica per il trattamento dei sintomi menopausali. Accanto ai dati storici presenti presso diverse popolazioni sui risultati benefici di molti preparati erboristici (in forma di infusi, decotti), esistono dati più recenti sugli effetti della assunzione di uno o più principi attivi estratti da

alcune piante (fitoterapia). I dati più rilevanti riguardano l'uso dei fitoestrogeni presenti nella soia e nel trifoglio rosso e l'uso di estratti di *cimicifuga racemosa*.

La **Soia** (*Glycine max*) è una pianta alimentare leguminosa nativa dell'Asia orientale, ampiamente coltivata per il suo fagiolo commestibile che ha numerosi impieghi (Figura 5). Il **Trifoglio Rosso** (*Trifolium pratense*) è una pianta non alimentare, specie di trifoglio appartenente anch'essa alla famiglia delle Leguminosae, nativa dell'Europa, Asia occidentale e Africa nord-ovest, ma naturalizzata e coltivata e in molte altre regioni. È una pianta erbacea, perenne a breve ciclo, di dimensioni variabili, fino a 20-80 cm di altezza. Le foglie sono alternate, trifogliate con fiori di colore rosa scuro (Figura 6).

I **fitoestrogeni**, in generale, sono sostanze presenti in svariate piante (Tabella II), caratterizzati da attività e/o struttura analoga a quelle degli estrogeni prodotti in natura dalla donna a livello ovarico o della placenta. Nel gruppo dei fitoestrogeni rientrano diverse sostanze. I più studiati e utilizzati sono gli isoflavoni (tra questi i più importanti la genisteina, la daidzeina, la biochanina e la formononetina presenti soprattutto nella soia e nel trifoglio rosso).

La caratteristica strutturale (70) che rende gli isoflavoni capaci di legarsi con elevata affinità ai recettori degli estrogeni e poter così mostrare effetti simil-estrogenici è in relazione a:

- Presenza di almeno un anello fenolico indispensabile per il legame con il recettore estrogenico.
- Struttura ad anello degli isoflavoni in particolare è analoga a quella degli estrogeni.
- Basso peso molecolare simile a quello degli estrogeni

(PM=272).

- Distanza tra i due gruppi idrossilici del nucleo degli isoflavoni analoga a quella presente nell'estradiolo, il principale estrogeno umano.
- Caratteristiche ottimali di idrossilazione.

Gli isoflavoni si legano preferenzialmente con i recettori estrogenici di tipo beta (ER-beta) piuttosto che con quelli alfa (ER-alfa). La differente distribuzione nell'organismo di questi due tipi di recettori contribuisce a spiegare il diverso effetto degli fitoestrogeni rispetto agli estrogeni di derivazione umana. Ad esempio, gli isoflavoni sarebbero responsabili di una minore stimolazione della ghiandola mammaria, in quanto a livello di tale organo prevalgono i recettori ER-alfa. L'effetto ormonale di questi fitoestrogeni dipenderebbe anche dal tipo di ambiente ormonale endogeno. In presenza di buoni livelli circolanti di estrogeni (come avviene prima della menopausa in età fertile) i fitoestrogeni si comporterebbero prevalentemente come "antagonisti" estrogenici. Al contrario, in assenza di estrogeni (come nella postmenopausa) agirebbero come estrogeni deboli. Questa doppia azione sarebbe alla base dell'effetto di protezione mammaria da loro esercitata (soprattutto durante la fase fertile della vita) e degli effetti benefici sulla sintomatologia climaterica postmenopausale. Gli isoflavoni (genisteina) *in vitro* sarebbero in grado di impedire, almeno parzialmente, l'azione del tamoxifene, farmaco utilizzato nella terapia del carcinoma mammario (71, 72). Esistono anche alcune evidenze, non ancora confermate, che la genisteina *in vivo* potrebbe stimolare la crescita di un tumore mammario estrogeno-dipenden-

Tabella II. Fitoestrogeni e principali piante in cui sono presenti.

Fitoestrogeni	Pianta
Lignani	vegetali, frutti, noccioline, cereali, spezie
Isoflavoni	soia, trifoglio, piselli, fagioli, spinaci, frutta
Flavoni	fagioli, verdure, frutti, noccioline
Calconi	liquirizia
Diterpenoidi	caffè
Triterpenoidi	liquirizia, luppolo
Cumarinici (Vit K1)	cavolo, piselli, spinaci, liquirizia
Aciclici	luppolo



Figura 5. Piantagione di soia (Soy bean)

te (73). Per questi motivi da più parti viene tuttora controindicato l'uso degli isoflavoni in pazienti colpiti da carcinoma mammario e in terapia con tamoxifene (74). Le due piante più ricche di isoflavoni (genisteina e daidzeina) sono la soia e il trifoglio rosso (Tabella III). In particolare, la soia, pianta alimentare, rappresenta la principale fonte estrattiva di isoflavoni. Nel trifoglio rosso, pianta non alimentare, sono, al contrario della soia, presenti in forma non gliconata già attiva. La degliconazione avviene a livello della flora batterica intestinale. L'intestino, a causa della variabilità individuale della flora, può quindi costituire un fattore limitante l'assorbimento e l'azione dei fitoestrogeni. Nel

trifoglio rosso, al contrario della soia, sono presenti due precursori (formonetina e biocanina) che, una volta ingeriti, devono essere attivati a livello epatico per essere trasformati nelle forme attive della daidzeina e genisteina (75, 76). Infine, la produzione intestinale del metabolita attivo equolo (a partire dalla daidzeina) contribuisce all'effetto finale dei fitoestrogeni a livello organico. La produzione di equolo non è eguale in tutti gli individui per la variabilità del metabolismo intestinale (77, 78). Non esistono dati sufficienti su possibili effetti benefici dei fitoestrogeni sul rischio cardiovascolare e osteoporotico (79). La soia, come pianta alimentare, per l'elevato contenuto e qualità delle



Figura 6. Trifoglio rosso (Red clover)

sue proteine assimilabile a quello della carne, unitamente alla componente fitoestrogenica, ha dimostrato effetti benefici sul livello del colesterolo e, per questo motivo, la FDA-USA nel 1999 ha emesso un “*health claim*” che permette di classificarla come alimento funzionale utile nella prevenzione della malattia coronarica (80, 81). La complessità del metabolismo e della farmacocinetica dei fitoestrogeni fa comprendere il perché della elevata variabilità dei dati clinici esistenti in letteratura, legata anche all’assenza di standardizzazione dei preparati estrattivi fitoestrogenici disponibili in commercio (82, 83).

Esistono studi clinici che dimostrano come la somministrazione di estratti di isoflavoni o di soia intera sia in grado di ridurre in-

tensità/frequenza delle vampate di calore, sebbene alcuni di questi studi siano limitati nel tempo, con scarsa casistica e non placebo-controllati (84-86). Altri studi indicherebbero anche effetti benefici sul metabolismo osseo (aumento della sintesi di vitamina D, aumento della densità ossea). In proposito non esistono comunque risultati provenienti da trial prospettici placebo-controllati (87-90). A seguito della discordanza dei risultati presenti in letteratura, a oggi quindi non è possibile trarre conclusioni definitive che permettano di affermare senza ombra di dubbio l’efficacia dei fitoestrogeni per il trattamento dei sintomi climaterici (vampate, sudorazioni) e per la protezione osteoporotica (91).

Esistono altre piante che, pur non contenendo frazioni isoflavoniche, sembrano egualmente esplicare un effetto benefico sui sintomi climaterici attraverso un meccanismo differente. Un esempio in tal senso è la **Cimicifuga racemosa** (*Black Cohosh*) (Figura 7). È questa una pianta erbacea perenne liscia che produce grandi foglie composte da un rizoma sotterraneo, raggiungendo un’altezza di 25-60 centimetri. Le foglie basali sono grandi fino a 1 metro, lunghe e larghe, e formano ripetuti gruppi a tre con margine grossolanamente seghettato. Appartiene alla famiglia delle

Ranunculaceae ed è molto diffusa in Nord America. Analogamente ad altre piante la cimicifuga contiene diverse sostanze dotate di attività biologica. In origine si era ritenuto che tali sostanze avessero attività estrogeno-simile (92). È stato invece evidenziato che la maggior parte degli effetti clinici attribuiti a questa pianta siano dovuti a composti in grado di legarsi e attivare i recettori della serotonina a livello cerebrale. Sono stati identificati un derivato della serotonina (N-methylserotonina) con elevata affinità recettoriale e complesse molecole a elevata attività biologica, come alcuni glicosidi triterpenici (es. cicloartani) in grado, tra l’altro, di ridurre la perdita ossea indotta da citochine, attraverso il blocco dell’osteoclastogenesi, sia in modelli *in vitro* che *in vivo*. Tutto ciò spiegherebbe l’effetto della cimicifuga sulla sintomatologia neurovegetativa climaterica (93, 94) e aprirebbe anche possibili interessanti prospettive di utilizzo per la protezione osteoporotica (95). La possibile epatotossicità della cimicifuga è stata definitivamente esclusa in quanto correlata solo a una casualità di eventi in alcuni casi riportati in letteratura (96-99). Purtroppo, a oggi, anche per la cimicifuga i dati clinici di efficacia presenti in letteratura sono contraddittori e non è ancora possibile trarre conclusioni definitive sulla sua utilità clinica (100).

Trattamenti alternativi

Sono riportati in letteratura e nella tradizione storica l’uso di metodiche alternative di intervento per alleviare la sintomatologia climaterica. Alcuni di questi metodi hanno una certa efficacia, altri meno. Agopuntura, meditazione e tecniche di rilassamento sono tutti modi innocui per ridurre lo stress legato all’evento menopausa. Alcune donne riferiscono grande

Tabella III. Contenuto degli isoflavoni (daidzeina e genisteina) in diverse piante.

Pianta	Daidzeina	Genisteina
Orzo	14	7,7
Trifoglio (seme)	178	323
Arachidi	58	64
Soia (fagiolo)	10.500-85.000	26.800-120.500
Ceci	11-192	69-214
Lenticchie	3-10	7-19
Alfa-alfa	62	5
Broccoli	6	8
Cavolfiore	5	9

* Tutti i valori sono espressi come microgrammi per 100 g di prodotto secco

Adattato da Mazur (*Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:729-742)

beneficio da queste pratiche, ma non vi è alcuna prova scientifica di efficacia. L'ipnosi, il biofeedback e l'agopuntura sono tutti modi alternativi per controllare soprattutto il dolore. Una revisione sistematica recente dei dati presenti in letteratura sulla efficacia dell'agopuntura nell'alleviare le vampate di calore ha dimostrato un beneficio significativo dell'agopuntura tradizionale (101). Inoltre, i risultati di uno studio condotto presso la Wayne State University in USA, ha dimostrato che gli esercizi di respirazione lenta, profonda, addominale sono in grado di ridurre di circa il 50% la frequenza delle vampate di calore (102).

Conclusioni

La menopausa rappresenta un momento di cambiamento importante per l'organismo femminile. L'approccio terapeutico alle problematiche climateriche e menopausali deve essere personalizzato al fine di massimizzare i benefici attenendosi alle linee-guida internazionali. Fitoterapia (in particolare i fitoestrogeni), agopuntura e tecniche varie di rilassamento rappresentano trattamenti alternativi da considerare in caso di controindicazione o non accettabilità della terapia ormonale sostitutiva, che comunque rappresenta il trattamento di prima scelta.

* *Ginecologo specialista in patologia della riproduzione umana*
Docente presso il Master di Fitoterapia dell'Università degli Studi di Siena
Membro del North American Menopause Society
Già direttore del Centro Menopausa-Osteoporosi dell'Università degli Studi di Ferrara

La bibliografia completa dell'articolo è disponibile sul sito www.natural1.it



Figura 7. Cimicifuga racemosa (Black cohosh)

 **Teo Natura**
prodotti da agricoltura biologica

**Integratori alimentari a base di
ALOE ARBORESCENS**

*Depura il
tuo organismo.*

ALOE di C. Pantini & C. s.s.
C/da Tabaccaro, 200
91025 Marsala TP

Tel./Fax: +39 0923 99 68 23
Mobile: +39 340 15 98 968

www.aloe-arborescens.com
www.teonatura.it