

LA MENOPAUSA: UN IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO PER PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI E OSTEOPOROSI

Stili di vita, terapie ormonali sostitutive, terapie con fitoestrogeni e ormoni bioidentici rappresentano una parte importante della window of opportunities per il trattamento dei disturbi temporanei e la prevenzione del rischio cardiovascolare e osteoporotico correlato al processo di senescenza che, nella donna, inizia con la menopausa.

di Liana Zorzi

Se è vero che climaterio e menopausa non sono malattie, bensì fasi fisiologiche e inevitabili della vita della donna, le patologie ad essa connesse, più di altre, dovrebbero avere carattere di prevedibilità. Il fatto che siano noti sia i disturbi più frequenti e loro cause, sia i fattori di rischio per le malattie degenerative che si accentuano dall'età della menopausa, oltre all'età stessa in cui la menopausa insorge, porterebbe a pensare di poter intervenire per prevenire precocemente l'insorgenza di patologie future. In effetti, nonostante l'aumento dell'aspettativa di vita, l'età d'insorgenza della menopausa non è mai aumentata fin dai tempi degli antichi romani che collocavano la fine della vita riproduttiva della donna intorno a 49 anni. Dal confronto di dati più recenti con quelli di circa un secolo fa, ossia a quando risalgono le prime ricerche epidemiologiche in tal senso, non si rilevano differenze statistiche significative. Oggi consideriamo come fisiologica la menopausa che insorge in un'età compresa tra 45 e 55 anni, con un massimo di incidenza intorno ai 50 anni (tab1). "Dal momento che negli ultimi 20 anni l'aspettativa di vita è notevolmente aumentata" sottolinea Maurizio Mauloni, ginecologo presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna e fondatore a Bologna del primo centro italiano della menopausa insieme al prof. Domenico De Aloysio nel 1976, "ritengo sia importante fornire alle donne tutti gli strumenti, anche farmacologici, per poter aggiungere qualità agli anni di vita guadagnati. Considerando la menopausa una fase dell'invecchiamento femminile determinato dalla cessazione dell'attività ovarica, la somministrazione degli ormoni che progressivamente vengono a mancare rappresenta un'importante azione protettiva nei confronti delle patologie cronico degenerative nella menopausa. Recentemente" continua l'esperto "si sta facendo strada tra gli specialisti, l'utilizzo degli ormoni bioidentici oltre all'utilizzo di precursori ormonali come il DHEA che, se ben utilizzato, permette di utilizzare dosaggi inferiori di estradiolo e progesterone; oppure della melatonina che ci consente di intervenire sui disturbi del sonno e quindi sull'affaticamento soggettivo e sull'irritabilità spesso associate alla scarsa qualità del riposo notturno."

tab.1

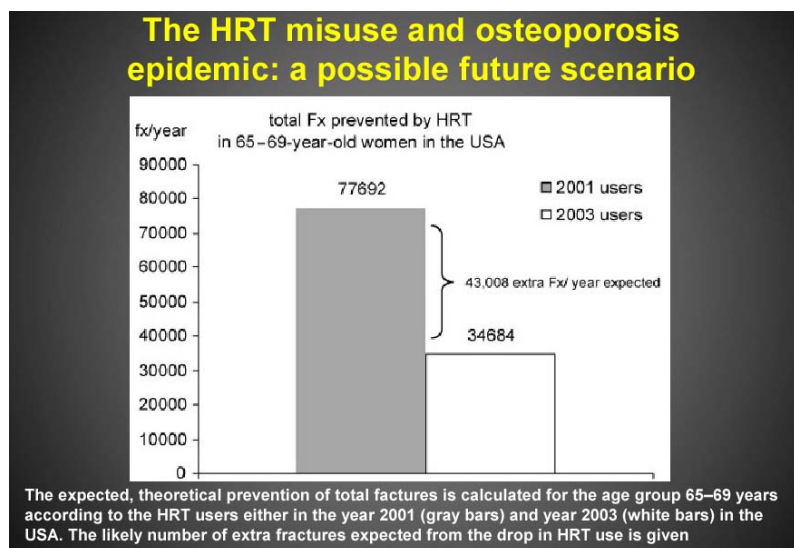
L'età menopausale, variabile da donna a donna, può schematicamente dividersi in:
premenopausa: 46-50 anni
menopausa: 48-52 anni
post menopausa: fino a 65 anni

GLI ORMONI BIOIDENTICI

Si tratta di ormoni di derivazione naturale ma biologicamente identici (con la stessa formula chimica) a quelli prodotti dal corpo umano. Noti soprattutto ai medici che utilizzano le medicine naturali, sono oggetto di ampi dibattiti in occasione dei congressi scientifici. In Italia, iniziano a farsi strada le prime pubblicazioni in merito al loro utilizzo in medicina (Pregnenolone: l'ormone naturale che rallenta l'invecchiamento, A.Polimeni, R.Sahelian, Ed. Tecniche Nuove (2009)

Un fenomeno in progressione

La menopausa non è un evento biologico esclusivamente riconducibile alla cessazione del ciclo mestruale e della funzione riproduttiva. Si tratta di un fenomeno progressivo che inizia già in età fertile e porta alla cessazione della produzione di estrogeni e progesterone nonché alla mancata maturazione fisiologica dei follicoli. Anche le variazioni nel pattern secretorio del GnRH (l'ormone per il rilascio delle gonadotropine) e la mancata reattività da parte delle cellule dell'ipofisi anteriore (secernenti LH) contribuiscono all'insorgenza della menopausa. Il denominatore comune è quindi identificabile nel calo degli ormoni, in particolare degli estrogeni, che influenzano tutti gli apparati: dal sistema nervoso centrale alle mucose, dal sistema immunitario all'apparato cardiovascolare, dal muscolo-scheletrico alla cute. Il graduale calo ormonale può provocare la comparsa di una serie di disagi precoci, a carico soprattutto del sistema nervoso centrale, del basso tratto genitale e urinario e dell'apparato cutaneo. Disturbi che possono causare un certo malessere, ma spesso sono ben tollerati; talvolta sono immediati ma temporanei, e durano solo un paio di anni; altre volte, insorgono successivamente e tendono a aggravarsi col tempo. Ma i rischi più rilevanti per la salute della donna sono quelli tardivi, a carico dell'apparato cardiovascolare e osteoarticolare.



Fonte: Gambacciani et al., CLIMATERIC 2007; 10:273-275

Sintomi e segni

La menopausa è caratterizzata da due gruppi di disturbi che possono essere suddivisi in disturbi a breve e lungo termine. I primi, più *innocui* ma fastidiosi non creano un vero e proprio danno organico-funzionale. “Sono invece quelli a lungo termine, più subdoli, perché spesso asintomatici fino al momento della patologia conclamata, a dar luogo a conseguenze anche gravi come aterosclerosi e osteoporosi” puntualizza il dottor Mauloni. “Proprio perché si tratta di conseguenze note che non sopraggiungono immediatamente dopo la cessazione dell’attività ovarica, ma iniziano progressivamente dalla premenopausa, possiamo stabilire in questa fase il momento in cui è ancora possibile intervenire preventivamente. Abbiamo valutato, ricorrendo alla densitometria con ultrasuoni, che le donne con mestruazioni irregolari, in premenopausa vanno incontro a osteopenia in forma statisticamente significativa rispetto a donne che hanno cicli regolari. Per esempio, la prevenzione di una lieve osteopenia già presente a 35 anni in una donna con cicli irregolari, può essere precocemente corretta agendo sull’assetto ormonale mediante somministrazione di pillola contraccettiva

ormonale estroprogestinica. Evitando quindi” conclude l’esperto “che a 50 anni possa diventare una grave osteopenia”.

Dal momento che la menopausa rappresenta il momento di rottura di un equilibrio psicofisico correlato al funzionamento dell’asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, le alterazioni che si realizzano sono di vario genere ed entità. In sede di ipotalamo, le variazioni dei livelli di estrogeni comportano turbe del controllo dei centri termoregolatori, del controllo della pressione arteriosa e dei centri della fame e della sazietà. Da queste alterazioni derivano i sintomi di tipo neurovegetativo che comprendono l’instabilità vasomotoria (vampate e sudorazioni che interessano il 75% delle donne), l’incremento dei valori pressori e le modificazioni del peso corporeo con tendenza a distribuire l’adipe in zona addominale.

I sintomi vasomotori delle vampate coincidono con l’inizio dei picchi di LH - anche se non tutti gli aumenti dell’LH si associano a vampate - suggerendo che il controllo ipotalamico del rilascio pulsato dell’LH sia indipendente da quello delle vampate. Altri sintomi che coinvolgono il sistema limbico (cioè i disturbi del benessere psicofisico e le modificazioni del tono dell’umore) sono appannaggio della postmenopausa.

| Disturbi a breve termine | Disturbi a lungo termine |
|---|---|
| Vampate di calore | Malattie cardiovascolari |
| Turbe del sonno | Ipertensione arteriosa* |
| Affaticamento | Osteoporosi |
| Disturbi della sfera psicologica e cognitiva: | Patologie infiammatorie e degenerative** |
| ansia, depressione non patologica, irritabilità, variazioni del tono dell’umore, difficoltà di concentrazione, perdita di memoria, ansia e nervosismo | * la patogenesi multifattoriale dell’ipertensione rende difficile la valutazione della relazione esistente con la menopausa; ** in merito esistono scarsi e contraddittori studi |
| Disturbi della sessualità: | |
| perdita di elasticità della mucosa vaginale, dolore durante i rapporti sessuali, calo della libido | |

Inoltre, possono essere correlati alla deprivazione degli estrogeni anche sintomi psicologici ed emotivi, oltre che disturbi della sfera cognitiva. L’importante riduzione nella produzione di estrogeni causa profondi cambiamenti a livello della parte inferiore dell’apparato genitale; la mucosa vaginale e la cute vulvare diventano più sottili, la normale flora batterica si modifica e le piccole labbra, il clitoride, l’utero e le ovaie diminuiscono di dimensioni. Le donne tendono a perdere il tono dei muscoli pelvici e a sviluppare un’incontinenza urinaria, cistiti e vaginiti. La riduzione della libido, conseguente alla riduzione di ormoni sessuali e di estrogeni, è un disturbo frequente che riguarda il 38-65% delle donne in postmenopausa.

A lungo termine, la menopausa rappresenta un importante fattore di rischio per osteoporosi e patologie cardiovascolari (ictus cerebrale, infarto del miocardio, angina pectoris). Mentre è nota la relazione esistente tra menopausa e osteoporosi, sulle patologie cardiovascolari ancora non è chiaro se l’aumento di questa patologia sia spiegabile esclusivamente con la cessazione della funzionalità ovarica. “Tuttavia”, sottolinea Mannella dell’Università di Pisa, “dal punto di vista cardiovascolare si è visto che l’incidenza di tali patologie aumenta con l’aumentare dell’età; però, mentre prima della menopausa l’incidenza è più alta nell’uomo che nella donna, dopo la menopausa gli indici si sovrappongono e finisce addirittura per essere superiore nella popolazione femminile ultra 60enne”.

Il Grande Dibattito sulla prevenzione

Oggi è impossibile parlare di trattamento farmacologico oppure di prevenzione precoce dei disturbi a lungo termine nella menopausa senza citare gli studi che hanno dato il via a importanti e significativi dibattiti internazionali in tal senso.

Le prime segnalazioni di un effetto protettivo nei confronti dei disturbi della menopausa derivante dalla somministrazione di estrogeni (HRT: Hormonal Replacement Therapy), nonché la prevenzione del rischio osteoporotico e cardiovascolare risalgono a circa 50 anni fa. Per lungo tempo, soprattutto negli Stati Uniti, il trattamento farmacologico a base di ormoni femminili tipici dell'età fertile - estrogeni o estrogeni e progestinici insieme - ha trovato grande eco tanto da essere stato prescritto, talvolta a dosaggi troppo elevati e in modo indiscriminato. La supposta capacità della TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) di prevenire infarto, ictus e altre patologie cardiovascolari è stata però decisamente smentita da una ricerca scientifica condotta negli Stati Uniti da *WHI - Women's Health Initiative nel 2002*, su oltre 27.000 donne che ha evidenziato, invece, come i farmaci estro-progestinici abbiano un effetto favorente malattie cardiovascolari specialmente durante il primo anno di assunzione.

Si tratta di uno studio randomizzato sulla terapia ormonale sostitutiva combinata, confrontata con placebo, in donne in postmenopausa, terminato precocemente dopo che i risultati preliminari avevano evidenziato che i rischi associati all'utilizzo della terapia estroprogestinica (compresi l'aumentata incidenza di carcinomi mammari e di eventi cardiovascolari) erano significativamente superiori ai benefici clinici. Sulla scia dell'allarme suscitato da questo studio, il ricorso alla TOS è crollato dal 2002 al 2006, più che dimezzandosi negli Stati Uniti e riducendosi anche in Europa. Alla pubblicazione su JAMA dei dati del WHI sono seguiti studi e dibattiti che hanno contribuito a definire un razionale d'impiego della TOS basato sugli effetti positivi confermati, sul rapporto rischi/benefici, sui tempi e metodi ottimali e sulla valutazione individualizzata delle donne da trattare. "Purtroppo, dagli anni 80 e fino agli anni 90, gli studi osservazionali indicavano nella TOS la panacea che veniva prescritta per la prevenzione anche dei rischi cardiovascolari. Per questo motivo" puntualizza Mannella "si era arrivati a somministrare la TOS a dosaggi uguali in donne di 45 anni in premenopausa e in donne di 75 anni che non ne avevano bisogno. I risultati seppur discutibili dello studio WHI, ha portato alcuni medici di famiglia e alcune pazienti, ancor oggi, ad avversare la TOS, anche in presenza di una precisa indicazione". Ulteriori analisi *post hoc* dei dati emersi dallo studio WHI hanno portato a nuove ipotesi che suggeriscono un'ulteriore revisione delle conoscenze disponibili. La cosiddetta *timing hypothesis* sostiene una riduzione dei processi di calcificazione a carico delle arterie coronariche nelle donne che assumono la terapia ormonale entro 10 anni dall'inizio della menopausa oltre ad un beneficio in termini di mortalità generale e ad un'assenza di incremento d'incidenza di eventi cardiaci. Questi nuovi dati, benché non definitivi, hanno riaperto la discussione internazionale in ambito clinico-scientifico. A fare chiarezza ha contribuito, in Italia, la conferenza di consenso "Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?", promossa dal progetto Partecipasalute e dal Sistema nazionale linee guida dell'ISS nel 2007, che ha prodotto un documento di consenso reso definitivo nel giugno 2008, il quale ha esaminato il delicato punto del rapporto beneficio/rischio. Come spiega il documento, la TOS usata a scopo preventivo non è consigliabile perché il rapporto è sfavorevole: il rischio di tumore della mammella è correlato alla dose, alla durata e al tipo di estroprogestinico usato, non c'è prova di efficacia contro l'infarto, né riguardo a deterioramento cognitivo e demenza, né contro le fratture che diventano prevalenti decenni più tardi. Va detto che sui rischi soprattutto restano controversie e lo stesso studio WHI è stato accusato di una sopravvalutazione di quello mammario, una sottovalutazione dei benefici relativi a fratture e tumore del colon, una non applicabilità dei risultati a donne più giovani e con meno fattori di rischio cardiovascolare. Le conclusioni di grandi trial clinici riportati all'interno del documento italiano consigliano la

TOS esclusivamente per il trattamento dei sintomi climaterici non tollerati (disturbi a breve termine) oppure in caso di menopausa precoce, e da effettuare per il minor tempo possibile e alle più basse dosi efficaci. Inoltre, il fatto che la TOS sia consigliabile contro i disturbi vasomotori e del sonno percepiti dalla donna come importanti, dimostra la grande attenzione nei confronti della personalizzazione della terapia, definita in base alle esigenze della paziente e non soltanto in base ai parametri biochimici e anamnestici. Oltre a questo, la conclusione a cui è giunta la conferenza di consenso italiana, riguarda l'importanza dell'informazione e dell'educazione delle donne sugli stili di vita preventivi, semplificabili in attività fisica e alimentazione corretta, contro osteoporosi, cardiovasculopatie e aumento di peso.

Conclusioni

La menopausa rappresenta senz'altro l'inizio di nuovi processi biologici naturali, spesso negativi, che interessano diverse funzioni dell'organismo, con conseguenze e ripercussioni sulla qualità di vita. Per questo motivo, ridurre la menopausa a un periodo di disturbi più o meno sopportabili significa non considerare questo evento parte del processo di senescenza della donna. "A tal scopo, invece, è importante che il medico di famiglia e il ginecologo capiscano che esistono diverse donne, diverse menopausa e quindi diverse soluzioni terapeutiche personalizzate" dichiara Paolo Mannella. "Il fatto che talvolta medico di famiglia e ginecologo abbiamo pareri contrastanti in merito alle strategie preventive che la donna dovrebbe iniziare a mettere in atto, tende a creare confusione nella paziente soprattutto quando il ginecologo prescrive la TOS e il medico di famiglia non è d'accordo. È innegabile che questo possa comportare anche il rischio che una non corretta informazione privi della TOS quelle donne che ne potrebbero invece beneficiare" dice l'esperto. "Quando è evidente nella donna un atteggiamento contrario all'utilizzo della TOS, gli specialisti tendono a prescrivere terapie a base di fitoestrogeni pur sapendo che dal punto di vista scientifico i benefici della TOS sono superiori alla terapia con fitoestrogeni". Il fatto che fra le donne cinesi e giapponesi si siano riscontrate una minore incidenza di malattie come l'osteoporosi e l'aterosclerosi, e molti meno disturbi "tipici" della menopausa (per esempio, solo il 10-20% delle giapponesi o delle donne di Hong Kong lamenta vampate di calore, contro il 45-80% delle occidentali), ha stimolato la ricerca scientifica nel cercare di individuare il meccanismo d'azione dei derivati della soia. Dal punto di vista scientifico si ritiene che tali azioni siano mediate proprio dai fitoestrogeni, in particolare la genisteina e la daidzeina, che hanno una conformazione chimica simile a quella dell'estradiolo. In realtà, molti studi tra cui alcuni effettuati presso l'Università di Pisa, hanno dimostrato che la funzione protettiva degli isoflavoni può essere determinata dalla presenza in circolo di estrogeni endogeni. In merito sono in corso ancora studi sugli isoflavoni, fitoestrogeni contenuti soprattutto nella soia e suoi derivati, che non si riferiscono a trattamenti preventivi ma curativi di disturbi a breve termine quali le vampate.

Trattamenti non farmacologici di indiscussa efficacia nei confronti dei sintomi temporanei si sono dimostrate sia l'attività fisica (nella riduzione del rischio di osteoporosi e cardiovascolare, oltre che nella riduzione del peso, dell'incontinenza urinaria, e dei sintomi vasomotori), sia una dieta appropriata (riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso e i sintomi vasomotori).

Purtroppo, il *Grande Dibattito* ancora in corso, e la divisione della comunità medica in merito alle scelte preventive per la donna durante le varie fasi della menopausa, ha contribuito a mantenere la maggior parte delle donne *sotto un velo di ignoranza* intorno all'argomento. Infatti, nonostante la menopausa sia un evento del tutto prevedibile e noto, tuttavia la maggior parte delle donne intervistate nell'ambito del progetto ISS (www.snlg-iss.it) giunge alla menopausa senza un'informazione adeguata ai suoi bisogni a fronte di conoscenze insufficienti, non sempre coerenti e talvolta ottenute da fonti non qualificate.

Ringraziamenti per la collaborazione al dott. Ascanio Polimeni, Direttore dei Centri per la Menopausa e l'invecchiamento di Milano e Roma.

Bibliografia

1. Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, Kuller LH, Margolis KL, Bettermann K, Wallace RB, Lao Z, Freeman R, Stefanick ML, Shumaker SA. "Postmenopausal Hormone Therapy and Subclinical Cerebrovascular Disease: The WHIMS-MRI Study." *Neurology* 2009;72(2):125-134.
2. Donati S, Cotichini R, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Liberati A, Mele A. *Menopausa e terapia ormonale: indagine su conoscenza, atteggiamenti e comportamenti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/28).
3. The Endocrine Society. Bioidentical Hormones Position Statement, October 2006. <http://www.endo-society.org>
4. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the Women's Health Initiative. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:255-257.
5. Polimeni A, Sahelian R., Pregnenolone: l'ormone naturale che rallenta l'invecchiamento, Ed. Tecniche Nuove 2009