

Raccomandazioni mediche per la donna in menopausa

Il presente testo, vista la vivace dinamica di pubblicazione degli studi, soprattutto per quanto riguarda la Terapia Ormonale Sostitutiva, oltre all'aggiornamento programmato, sarà tempestivamente integrato nella versione on-line, sul sito dell'Agenzia (www.assr.it), con eventuali, significative, nuove informazioni intercorrenti.

Indice

Presentazione	Pag. 9
Gruppo di lavoro	11
Note metodologiche	13
Introduzione	17
Terminologia e/o definizioni sulla menopausa e sulla terapia ormonale sostitutiva	27
Il WHI: dagli studi osservazionali a quelli randomizzati	37
La nuova 50enne	53
La sessualità	69
I sintomi	79
Menopausa precoce	93
Rischio oncologico	103
Osteoporosi post-menopausale	143
Il rischio cardiovascolare	183
Atrofia urogenitale post-menopausale	241
I disturbi del basso tratto urinario in menopausa	251
Cute e menopausa	271
Gli organi di senso in post-menopausa	279
Nutrizione e menopausa	295
Attività fisica in donne in menopausa e post-menopausa	323
Fitoestrogeni e loro uso in menopausa: efficacia e sicurezza .	353
Sintesi clinica e pratica delle strategie disponibili	367

Indice analitico

Presentazione	Pag. 9
Gruppo di lavoro	11
Note metodologiche	13
Introduzione	17
1. Terminologia e/o definizioni sulla menopausa e sulla terapia ormonale sostitutiva	27
1.1 Terminologia e/o definizioni sulla menopausa	29
1.2 Terminologia sulla terapia ormonale sostitutiva	30
1.3 Terapia ormonale sostitutiva e regimi terapeutici	31
1.4 Terapia ormonale sostitutiva e dosaggi	33
2. Il WHI: dagli studi osservazionali a quelli randomizzati	37
3. La nuova cinquantenne	53
3.1 Premessa: alcuni dati generali	55
3.2 Le donne nel passaggio dei cinquant'anni	56
4. La sessualità	69
4.1 Sessualità e menopausa	71
4.2 Dal punto di vista corporeo	72
4.3 Dal punto di vista psico-relazionale	74
4.4 Dal punto di vista socio-culturale	74
5. I sintomi	79
5.1 Comparsa durata e varietà dei sintomi	81
5.2 Terapia ormonale sostitutiva	84
5.3 Tibolone	87
5.4 Androgeni e HRT	88
5.5 Altri farmaci con effetti sui sintomi vasomotori	88
6. Menopausa precoce	93
6.1 Introduzione	95
6.2 Eziologia	96
6.3 Sintomatologia	97
6.4 Menopausa indotta	98
6.5 Diagnosi	98
6.6 Terapia	99
7. Rischio oncologico	103
7.1 Alcuni dati epidemiologici	105

7.2	Terapia ormonale sostitutiva e cancro della mammella .	Pag. 107
7.3	Terapia ormonale sostitutiva e neoplasie endometriali .	114
7.4	Terapia ormonale sostitutiva in donne con pregresso tumore ormono-dipendente (<i>mammella e endometrio</i>) ..	117
7.4.1	<i>Endometrio</i>	117
7.4.2	<i>Mammella</i>	119
7.5	Terapia ormonale sostitutiva ed altre neoplasie	123
7.5.1	<i>Carcinoma dell'ovaio</i>	123
7.5.2	<i>Carcinoma del colon</i>	124
7.5.3	<i>Carcinoma della tiroide</i>	126
7.5.4	<i>Melanoma</i>	126
7.5.5	<i>Meningioma</i>	127
7.5.6	<i>Leucemie e linfomi</i>	128
7.5.7	<i>Tumori del polmone</i>	129
8.	Osteoporosi	143
8.1	Definizione, epidemiologia e carattere sociale dell'osteoporosi	145
8.2	L'osteoporosi post-menopausale	145
8.3	Fattori di rischio per osteoporosi	147
8.4	Tecniche di valutazione della massa ossea	148
8.4.1	<i>Criteri di appropriatezza per l'accesso alla densitometria: i "livelli essenziali di assistenza"</i> .	152
8.4.2	<i>Follow up diagnostico terapeutico nell'ambito dei LEA</i>	153
8.5	Le osteoporosi secondarie	158
8.6	Diagnosi bioumorale differenziale	160
8.7	Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile	162
8.7.1	<i>Modifiche dello stile di vita</i>	162
8.7.2	<i>Provvedimenti dietetico-nutrizionali</i>	163
8.7.3	<i>Attività fisica</i>	163
8.7.4	<i>Interventi sul rischio di caduta</i>	164
8.7.5	<i>La soglia di intervento farmacologico</i>	165
8.7.6	<i>Supplementi di calcio e vitamina D</i>	168
8.7.7	<i>Bifosfonati</i>	169
8.7.8	<i>Altri farmaci</i>	171
8.7.9	<i>Paratormone (PTH)</i>	171
8.7.10	<i>Terapia ormonale sostitutiva</i>	172
8.7.11	<i>Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM)</i>	176

9. Il rischio cardiovascolare	Pag. 183
9.1 Note di patogenesi	185
9.1.1 <i>Introduzione: Aumento degli “anni di menopausa” ed epidemiologia delle malattie cardiovascolari</i>	185
9.1.2 <i>MCV: fattori di rischio</i>	186
9.2 Definizioni e raccomandazioni diagnostiche	203
9.2.1 <i>Controlli clinici raccomandati</i>	203
9.2.2 <i>Definizioni delle classi di normalità e di patologia in base ai livelli lipemici, di pressione arteriosa, di peso/altezza, di glicemia e al tipo di diabete</i>	203
9.3 Strategie preventive e/o terapeutiche nei confronti degli eventi cardiovascolari	206
9.3.1 <i>Le misure non farmacologiche</i>	206
9.3.2 <i>Le misure farmacologiche non ormonali</i>	209
9.3.3 <i>Le misure farmacologiche ormonali (estrogeni ed altri)</i>	212
9.4 Carta del rischio cardiovascolare	225
10. Atrofia urogenitale post-menopausale	241
10.1 Introduzione	243
10.2 Sintomatologia e valutazione	243
10.3 Terapia ormonale sostitutiva e atrofia urogenitale	244
10.4 Conclusioni	247
11. I disturbi del basso tratto urinario in menopausa ...	251
11.1 Introduzione	253
11.2 Fisiopatologia	254
11.3 Fattori di rischio	256
11.4 Sintomatologia	257
11.5 Diagnostica strumentale	259
11.6 Terapia	261
11.6.1 <i>Terapia medica</i>	261
11.6.2 <i>Terapia chirurgica</i>	262
11.6.3 <i>Terapia ormonale sostitutiva</i>	264
12. Cute e menopausa	271
13. Gli organi di senso in post-menopausa	279
13.1 Udito	281
13.2 Olfatto	282
13.3 Tatto	284
13.4 Vista	289
13.5 Gusto e voce	291

14. Nutrizione e menopausa	Pag. 295
14.1 Introduzione	297
14.2 Obesità	299
14.3 Alterazioni dell'assetto lipidico	303
14.4 Osteoporosi	304
14.5 Ipertensione	307
14.6 Alterazioni dei livelli di omocisteina e rischio cardiovascolare	308
14.7 Fitoestrogeni	308
15. Attività fisica in donne in menopausa e post-menopausa	325
15.1 L'esercizio fisico	327
15.2 Benefici cardiovascolari	332
15.3 Effetti fisici dell'invecchiamento	337
15.4 Effetti di genere	341
15.5 Osteoporosi ed esercizio fisico	342
15.6 Prevenzione delle fratture e delle cadute	344
15.7 Mobilità articolare	345
15.8 Esercizi per il miglioramento della mobilità articolare e per l'allungamento muscolare	346
15.9 Lo stretching	347
15.10 Conclusioni	348
15.10.1 <i>Mortalità generale</i>	348
15.10.2 <i>Malattie cardiovascolari</i>	348
15.10.3 <i>Neoplasie</i>	348
15.10.4 <i>Diabete mellito non insulino dipendente</i>	348
15.10.5 <i>Osteoporosi</i>	349
15.10.6 <i>Rischio di cadute</i>	349
15.10.7 <i>Obesità</i>	349
15.10.8 <i>Salute mentale</i>	349
15.10.9 <i>Qualità della vita</i>	349
16. Fitoestrogeni e loro uso in menopausa: efficacia e sicurezza	355
16.1 Introduzione	357
16.2 A quali fitoestrogeni siamo esposti?	357
16.3 Assorbimento e metabolismo dei fitoestrogeni	357
16.4 Come agiscono i fitoestrogeni	358
16.4.1 <i>Azioni ormonali</i>	358
16.4.2 <i>Fitoestrogeni come inibitori enzimatici</i>	360
16.4.3 <i>Azioni antiossidanti dei fitoestrogeni</i>	361
16.4.4 <i>Fitoestrogeni e tumore mammario</i>	361

<i>16.4.5 Fitoestrogeni e tumore dell'endometrio</i>	Pag. 362
<i>16.4.6 Fitoestrogeni e fenomeni vasomotori del climaterio</i>	363
<i>16.4.7 Fitoestrogeni ed apparato scheletrico</i>	363
<i>16.4.8 Fitoestrogeni ed apparato cardiovascolare</i>	363
<i>16.4.9 Considerazioni generali sulla sicurezza</i>	364
17. Sintesi clinica e pratica delle strategie disponibili . .	369

Presentazione

Agli inizi del 1900, la speranza di vita della donna coincideva con la conclusione dell'età fertile e comunque, per quelle poche donne che superavano la menopausa iniziava un declino biologico e della vita di relazione che di fatto le estraniava dal contesto sociale.

Oggi, più del 95% delle donne raggiunge l'età della menopausa, il 60% vive più di 75 anni, e l'età media di vita della donna raggiunge gli 82 anni circa.

Le donne tra i 50 ed i 65 anni sono, nel 2004, 5.882.331 (dati ISTAT).

La salute e la qualità di vita della donna in menopausa e in post-menopausa rappresentano quindi un tema sempre più emergente, sia per il numero consistente di riferimento, sia perchè in questa fase della vita, oltre alle patologie legate all'incremento dell'età e agli effetti della deprivazione ormonale, si inserisce una serie di fattori di derivazione sociale, relazionale, psicologica, di ruolo, ecc. che impongono spesso la necessità di riassetto di equilibri comunque complessi, e già, quasi sempre, faticosamente raggiunti.

Sono le donne, infatti, ("Indagine multiscopo sulle condizioni di salute della popolazione" ISTAT 2002) ad avere una peggior percezione della propria salute ed il divario nella percezione di salute, sia fisica che psicologica rispetto agli uomini, aumenta con l'età, anche per effetto diretto della maggiore prevalenza di malattie croniche, soprattutto fra le donne anziane.

Nella fascia di età tra i 55 e i 64 anni dichiarano di stare "male/molto male" l'11,7% delle donne contro l'8,8% degli uomini della stessa età e la quota sale al 33,3% contro il 25,8% degli uomini per la fascia superiore ai 75 anni.

A parità di condizione patologica, le donne hanno comunque una percezione del loro stato psico-fisico più negativa, rispetto agli uomini, soprattutto dai 45 anni in poi, periodo in cui si somma frequentemente anche la preoccupazione per i propri figli non ancora autonomi, e quella per i genitori anziani (sandwich generation).

Nell'ottobre del 2001, in occasione dell'«Incontro con le Istituzioni», manifestazione organizzata nell'ambito della I Giornata Mondiale della Menopausa, rispondendo ad un'esigenza di collaborazione espressa dal prof. Serra, allora presidente della Società Italiana di Menopausa, ritenni utile raccogliere l'invito ad una precisa e fattiva collaborazione.

Sollecitati dalla complessità di questi aspetti, dall'estrema variabilità dei trattamenti e dall'accelerata dinamica della variazione delle evidenze scientifiche sulla terapia sostitutiva ormonale, abbiamo deciso l'elaborazione di "raccomandazioni mediche per la donna in menopausa" con una impostazione che avesse un taglio metodologicamente rigoroso sugli aspetti più strettamente medici come per es. la TOS, le neoplasie, la patologia cardiovascolare e l'osteoporosi, ma che non medicalizzasse la menopausa come l'origine di ogni patologia, cogliendola invece, anche, come un'occasione e una opportunità per rivedere e riorganizzare, sia da parte del medico che delle donne, gli atteggiamenti preventivi, gli stili di vita, l'attenzione alle indagini e ai rimedi in funzione di una nuova età della donna e del variare, anche individualmente, dei suoi problemi e dei suoi bisogni.

Le raccomandazioni contenute in questo manuale, elaborate da un Gruppo multidisciplinare di esperti, che ringrazio vivamente, con un esame attento e approfondito dei dati della letteratura, pur estremamente variabili ed in continuo divenire, e già discusse preliminarmente nell'ambito di alcuni Congressi di Società Scientifiche di specialità, saranno oggetto di aggiornamenti periodici.

Spero, e confido, con questa iniziativa, di contribuire a far vivere, meglio e in modo più sicuro, alle donne, un terzo della loro vita, quello conclusivo, ma anche quello più pieno e in cui è possibile reinventarsi socialmente, culturalmente e, speriamo, anche un po' biologicamente.

Il Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali

Laura Pellegrini

Gruppo di Lavoro

Coordinatori

Bruno RUSTICALI ASSR - Coordinatore linee-guida
Giovan Battista SERRA Ospedale Cristo Re - Roma

Comitato editoriale

Bruno RUSTICALI
Giovan Battista SERRA
Antonio LANZONE
Angelo CAGNACCI
Stefania RICCI

Gruppo di lavoro

Silvano ADAMI Università di Verona - Past President
SIOMMMS
Maria Luisa BARONI Scienze Motorie – Roma
Nicoletta BIGLIA Ospedale Mauriziano Umberto I -
Torino
Angelo CAGNACCI Università di Modena
Caterina CATRICALA' Istituto S. Gallicano IFO – Roma
Mauro CERVIGNI Ospedale S. Carlo di Nancy - Polo IDI-
Roma - Presidente AIUG
Antonio CIANCI Università degli Studi di Catania
Domenico DE ALOYSIO Università di Bologna
Andrea DECENSI Ospedale Galliera - Genova
Flavia FRANCONI Università di Sassari
Marco GAMBACCIANI Azienda Ospedaliera Pisana - Pisa
Loredana GILI ASSR
Secondo GUASCHINO Università di Trieste - Past President SIM
Anna LA ROSA Direttore Testata Servizi Parlamentari
Antonio LANZONE Università Cattolica Sacro Cuore – Roma
Marina MAURO PIAZZA Sociologa già Presidente Commissione
Pari Opportunità
Raffaella MICHIELI Segretario Nazionale SIMG
Silvia MIGLIACCIO Università “La Sapienza” - Roma

Pietro MIGLIACCIO	Libero docente Scienze dell'Alimentazione - Roma
Simonetta MORETTI	ASSR
Umberto OMODEI	Università di Brescia
Stefania RICCI	Ospedale Cristo Re - Roma
Giuseppe ROSANO	Ospedale San Raffaele – Roma
Emilia SAUGO	Ostetrica – FNCO
Chiara SIMONELLI	Università La Sapienza – Roma
Paola VILLA	Università Cattolica Sacro Cuore - Roma

Segreteria organizzativa ASSR: Chiara Giuliano

Si ringraziano per il contributo: Cesare Battaglia, Salvatore Caruso, Dario Fella, Maddalena Giuliani, Eva Grimaldi, Concetta Perri, Andrea Sartore, Concetta Suriano.

Note metodologiche

La definizione più accreditata, e diffusamente utilizzata, identifica le Linee guida come “raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche” (Field 1990).

Pertanto le linee guida vengono correntemente promosse:

- come mezzo di miglioramento della qualità dell'assistenza,
- come mezzo per ottimizzare l'esito degli interventi sui pazienti,
- per scoraggiare l'uso di interventi inefficaci o pericolosi,
- per migliorare e garantire l'adeguatezza delle cure,
- per identificare zone della pratica clinica in cui vi è insufficiente evidenza,
- per aiutare a bilanciare costi e risultati.

Il contesto nel quale si colloca l'elaborazione di questo manuale, fa riferimento ad un preciso inquadramento giuridico e ad una impostazione culturale ben definita.

Un recente Decreto del Ministero della Salute, intitolato **“Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee Guida”** prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la produzione, la validazione e certificazione di linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del **Governo Clinico** e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Sistema Nazionale Linee Guida così inteso, utilizzando tutti gli strumenti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, intende contribuire alla formazione di una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica.

Il Comitato Organizzativo di queste attività ha sede presso l'ASSR.

L'ASSR opera su formali indirizzi della Conferenza Stato-Regioni, e, tra questi, è prevista "l'elaborazione di linee guida cliniche o clinico-organizzative su tematiche di preminente interesse per la sanità pubblica." (Delibera del 19/06/2003).

La metodologia utilizzata nell'elaborazione di questo testo, deriva, sostanzialmente, dal "*Manuale Metodologico – Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*", pubblicato a cura dell'ASSR e dell'ISS.

Ci corre l'obbligo però di sottolineare che, in questo lavoro, per la variabilità intrinseca al tema, abbiamo usato il termine "*raccomandazioni mediche*" piuttosto nel senso etimologico proprio, meno vincolante dal punto di vista metodologico di quello di *linee guida*, perché le connotazioni specifiche della materia, le sue importanti componenti psicologiche, sociali ed esistenziali, nonché l'accelerata dinamica delle evidenze per quanto riguarda la terapia sostitutiva ormonale e la sua non ancora definitiva messa a punto, non consentono, se non limitatamente ad alcuni capitoli (ad es. quelli relativi al rischio oncologico, cardiovascolare e all'osteoporosi), il necessario rigore metodologico e la formulazione "canonica" del grading delle raccomandazioni e dei livelli di evidenza. Questo documento non rappresenta quindi una direttiva che ciascun medico è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma è piuttosto una guida elaborata da esperti sulla base delle migliori prove scientifiche disponibili, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati la responsabilità delle decisioni.

Le **raccomandazioni** contenute in questo volume sono, in primis, quindi, **rivolte ad assistere chi** opera in campo ostetrico ginecologico, endocrinologico, e, nella medicina generale ecc., nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche.

Tali raccomandazioni si basano su **evidenze scientifiche** derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro.

Le fonti sono: – MEDLINE a partire dal 1990
 – Cochrane Library
 – Linee Guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (*American College of Obstetricians and Gynaecologists - ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOCG, The North American Menopause Society – NAMS, European Menopause and Andropause Society – EMAS*), e altra bibliografia allegata. Per l'epidemiologia della menopausa in Italia sono stati considerati i dati derivati dal Progetto Menopausa Italia (PMI) della AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani), pubblicati in "Menopausa e terza età: up to date, l'esperienza italiana" Eds: S. Baldi, C. Donati Sarti; I libri dell'AOGOI - Critical Medicine Publishing 2004.

È stata fatta, comunque, un'opera di contestualizzazione e di adattamento alla realtà operativa italiana, nello sforzo di elaborare un testo non solo compilativo e accademico ma anche e soprattutto senza dogmatismi, nella convinzione che, (secondo lo stesso Sackett), la EBM "deve rispettare l'acume clinico degli operatori, le circostanze dei pazienti e i loro desideri e volontà".

La qualità degli studi ed il grado di raccomandazione sono stati classificati secondo le indicazioni contenute nel documento "Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico – Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", esposto nella tabella seguente:

Livelli delle prove (o di evidenza) da PNLG – Manuale Metodologico	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

**Forza delle raccomandazioni
da PNLG – Manuale Metodologico**

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

La classificazione di una raccomandazione secondo il grading A, B, C, D, E non rispecchia solo la **qualità metodologica delle prove** disponibili, ma anche il **peso assistenziale** dello specifico problema, i **costi**, l'**accettabilità** e **praticabilità** dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

I **livelli delle prove** e la **forza delle raccomandazioni**, ove disponibili, sono riportate a lato del testo.

La forza di una evidenza non necessariamente riflette la forza di una raccomandazione. Un trattamento può essere considerato controverso sebbene sia stato valutato in trial controllati; inversamente, una raccomandazione forte può essere basata su anni di esperienza clinica e può essere supportata soltanto da dati storici o da nessun dato.

Per quanto riguarda le evidenze e le raccomandazioni relative al capitolo "Il rischio cardiovascolare in menopausa", sono state espresse secondo la classificazione elaborata dall'ACC/AHA (*American College Cardiology/American Heart Association*) riportate nel capitolo stesso.

Introduzione

Spesso si ha l'impressione che i sintomi, disturbi e fastidi della menopausa siano una scoperta dei nostri tempi, quasi un portato delle epoche moderne. In realtà sono esistiti da sempre, anche quando poco esplicitati o trascurati nelle testimonianze mediche. Anticamente venivano riferiti quasi esclusivamente a figure non mediche, forse alle cosiddette *mammane*, donne spesso praticone e ciarlatane, ma a volte sagge ed esperte, che sollevano prendersi cura dei malanni delle donne. Da una delle piu' sagge e famose, Trotula de Ruggero, autrice di un bellissimo testo *Sulle Malattie delle Donne* leggiamo: "*...dal momento che tali malanni si manifestano nelle zone piu' intime, le donne non osano, per riserbo e per fragilità della loro condizione, rivelare al medico i tormenti provocati dal dolore...*". Nello scritto di questa dottoressa ante litteram compaiono rimedi per molti sintomi della menopausa: il prurito della vulva (*...prendi canfora, litargirio, bacche di lauro e albume d'uovo e fanne pessario o un'irrigazione. Galeno dice che la polvere di fieno greco con sangue d'oca è salutare per l'indurimento dell'utero. Così consiglia anche Ippocrate...*), sui polipi ed emorroidi (*...prendi cuoio vecchio e noci di cipresso, lasciali cuocere nel vino e facci sedere sopra la donna finché potrà sopportarlo. Finito il lavacro, prendi allume bianco in polvere, confeziona una supposta e applicala...*), contro le rughe (*...prendi un gladiolo, cavane il succo e, con questo succo, spalmati mattina e sera il viso...*), per schiarire il viso (*...prendi un pò di fave, stemperale in poca acqua fredda, stropicciando sempre le mani, e spalma la sostanza sul viso con le due mani, avendolo prima lavato con acqua e sapone...*), per depilazione (*...e se vorrà togliersi la peluria dal viso... si spalma con l'unguento ...sciogliere colofonia e cera in un recipiente di terracotta, si aggiunga poi una goccia di galbano e si cuoccia il tutto a lungo rimestando con una spatola. Si metta in seguito mastice, olibano, e gomma arabica e li si amalghimi al resto... Quando il composto si sia raffreddato un pò, ci si deve spalmare il viso evitando le sopracciglia. Dopo un'o-*

ra, quando si sarà raffreddato, lo si asporti: si otterrà una pelle sottile e un viso bello, senza peli e ogni altra impurità...). Rimedi empirici, generalmente forse poco efficaci, ma che ben confermano una diffusa richiesta di aiuto e di rimedi.

Erano peraltro tempi in cui mancavano farmaci e rimedi efficaci per contrastare il dolore e le infezioni, quando gran parte delle patologie erano rappresentate dalle infezioni, dagli ascessi, dalle febbri, e dai dolori che ognuna di queste condizioni comportava. Malanni gravi e dolorosi che avrebbero potuto facilmente rendere trascurabili i sintomi della menopausa. E tuttavia, proprio in questo quadro, le scarse testimonianze che ci rimangono, appaiono del tutto stupefacenti. Nel 1563, quattro secoli addietro, l'abate Giovanni Marinello scrive: "*...quelle a cui (i mestruai) sono fermati ...sono del tutto inferme e massimamente in que' membri, che sono congiunti, e hanno non so che corrispondenza con la matrice: come sono lo stomaco e la testa: perciocché, così come si fermano i mestruai; così nascono dolori, aposteme (piaghe, ulcerazioni del collo dell'utero), male agli occhi, debile vista, vomiti, febbre; e desiderano più che mai l'huomo, la matrice (matrice è una delle denominazioni più antiche dell'utero) d'altra parte mal sana, tutto di ó ascende ó discende (si prolassa), ó fá altri atti gravi a sostenere, appresso ne nasce strettezza di petto (prima descrizione dell'angina pectoris in post-menopausa?), sfinimenti di cuore, affanni, singhiozzi, e altri noiosi accidenti, per gli quali la donna alle volte si muore, ne avengono anche sputi di sangue, hemorroidi...*". Come si vede una sintomatologia ricca, drammatica, per alcuni segni, singolarmente attuale, tanto più straordinaria quando si pensi che la donna che giungeva alla menopausa, a quei tempi, poteva davvero considerarsi una superstite, per essere sopravvissuta ai pericoli del parto ed alle carenze alimentari dei lunghi periodi di allattamento al seno.

Nel 1761 il celebre dr. Astruc, inventore dello speculum vaginale (lo strumento ancora oggi utilizzato per esplorare la vagina), pubblica un libro *Traité des Maladies des Femmes*, nel quale vengono descritte le emorragie del climaterio e le irregolarità mestruali meno gravi.

Gran parte degli scritti medici tratta soprattutto dei rimedi rivolti

alla terapia di due condizioni estreme: *la mancanza di flussi*, considerata di grave nocumento, o, all'opposto, un loro eccesso, come in caso di metrorragie, particolarmente temibili in tempi in cui non esistevano trasfusioni o valide terapie per l'anemia (allora chiamata *clorosi*).

La teoria piú accreditata riteneva che, a causa della mancanza di flussi, nel sangue si accumulassero delle tossine, responsabili della specifica sintomatologia della donna in menopausa. In conseguenza di questa ipotesi le donne venivano sottoposte a frequenti e pericolosi salassi, con incisione chirurgica delle vene, con abrasioni cutanee, con *coppette riscaldate* per produrre vesciche [i cosiddetti *vescicanti*], con purganti o con sudorazioni profuse. O addirittura con applicazione di sanguisughe [finanche sulle grandi labbra, da distaccare poi con infusioni endovaginali di soluzioni ipertoniche saline].

Nel 1816 C.P. de La Gardanne scrive il suo *Avis aux Femmes qui Entrent dans l'Age Critique*, riportando largamente il parere di altri autori, e nel 1821 conia, **per la prima volta**, il termine di menopausa nel suo *De la Menopause, ou de l'Age Critique des Femmes*. Il moltiplicarsi di libri su questo argomento dimostra quanto fosse ormai diventato popolare l'argomento.

Con la Rivoluzione Francese, malgrado i primi interessi dedicati ai diritti femminili, il destino della donna diventa ancora piú dipendente dal suo aspetto fisico, dal suo *sex appeal*. Sicché la menopausa, come negazione di gioventù e di attrazione sessuale, appare, ancora piú che nelle epoche precedenti, sinonimo di morte sociale e di abbandono. Il destino di "...una donna che prima era l'ornamento dei salotti per la sua bellezza, ..." e che ora "...interroga vanamente gli occhi che si incontrano con i suoi ..." (C.F. Menville de Ponsan in *De L'Age Critique chez le Femmes, des maladies qui peuvent survenir á cette époque de la vie, et des moyens de le combattre*).

Dalla fine del XVIII all'inizio del XIX secolo emerge gradualmente uno straordinario interesse per il climaterio e per le terapie da proporre. Non solo i disturbi delle donne in questa fase di vita diventano motivo di rinnovato interesse, ma finalmente si comincia a parlare di *sindrome climaterica*, ossia di un insieme di malesseri che caratterizzano questa età. I medici scrivono nuovi trattati, facendo menzione di sintomi fisici e di disturbi mentali, sottolineando il

nesso, la simpatía fra utero (ossia apparato genitale) e sistema nervoso centrale.

Nel 1826 J. Capuron, nel suo *Trattato delle Malattie delle Donne, dalla Pubertá sino all'Etá Critica inclusivamente*, sotto il capitolo intitolato *Delle Malattie simpatiche e generali delle donne all'Etá Critica*, propone una serie di correlazioni fra utero e sistema "simpatico" (contrapposto al sistema nervoso "parasimpatico"), inteso come sistema nervoso centrale. In particolare riporta il parere del prof. Pinel, secondo il quale *"...le donne, all'epoca della cessazione de' loro mestruí provano affezioni singolarmente varie, o le risentono ad un grado piú grande di esacerbazione, se siano semplicemente rinnovate... Non dovró passar sotto silenzio, tracciando le conseguenze della cessazione d' mestruí, i mali nervosi e complicati che possono nascere, l'ipocondría o l'istería che cosí spesso resistono ai compensi della polifarmacia. Talora si osservano dolori spasmodici, moti convulsivi, coliche; altre nfiate flatulenze incomode, rivolgenti interni diretti verso l'esofago, singhiozzi anomali e stridenti, un senso di soffocazione nella regione precordiale o di strangolamento nel laringe e nell'esofago; spesso distensioni flautolente delle intestina, restringimento spasmodico del retto o anche spasmi dolorosi dell'utero, che simulano le doglie del parto, o producono le sensazioni piú bizzarre e le piú insolite. In molte donne..."* aggiunge l'autore riportato, Pinel, *"...le malattie, altra volta sofferte, ritornano piú frequentemente e con piú violenza. Spesso si hanno sintomi decisi di pletora, ardori vaghi ed irregolari, veglie o sogni molto incomodi, respirazione ineguale e laboriosa; in certi casi infiammazione delle intestina, affezioni spasmodiche in differenti parti, articolazioni gonfiate, dolorose, o con segni infiammatori, emorroidi, ed altri effetti di una pletora ben caratterizzata. Questi accidenti sono piú o meno urgenti, e piú o meno disposti a rinnovarsi dopo la calma di uno o due anni. Alle volte esiste uno scolo eccessivo, oppure un pericolo imminente di un'apoplessia o di una paralisía [ictus, da ipertensione] se non si ricorra al salasso. Finalmente, paragonando le osservazioni sopra riportate ... sopra le diverse malattie acute o croniche, che possono complicare la cessazione delle regole o l'etá critica, sembra che si potrebbero farvi*

entrare, così come nell'amenorrea, quasi tutte le malattie interne, a motivo degli stessi rapporti simpatici dell'utero con tutte le altre funzioni dell'economia animale...". Una descrizione fin troppo cruda dei sintomi che, solo a volte s'incontrano, e che in quei scritti risultano enfattizzati e generalizzati, come spesso peraltro nei testi medici di allora.

Nel 1829 Jean Georges Lobstein, patologo di Strasburgo, descrive per la prima volta l'osteoporosi nel suo *Traité d'anatomie pathologique* attribuendola principalmente alla vecchiaia. Sarà solo nel 1940 che Fuller Albright e collaboratori ne riconosceranno la causa più frequente nella carenza di estrogeni (*Postmenopausal Osteoporosis*, Trans. Assoc. Am. Physicians 55, 228, 1940), passando poi a trattarla nel 1941 (J. Med. Ass. Am 116, 2465) con gli estrogeni appena isolati da D.W. MacCorquodale dal liquido dei follicoli ovarici.

Tornando al 1846, Raciborski, nel suo libro *Della Pubertá e dell'Etá Critica della Donna*, scrive: "...Molti autori hanno riguardato assai pericoloso per le donne il passaggio della vita riproduttiva alla cessazione dei mestruai e l'hanno pure designato con il nome di *Inferno delle Donne...*". Come si vede una testimonianza precisa e drammatica, che non ci consente, in alcun modo, di ritenere che i disturbi della menopausa fossero pochi o trascurabili, o inapparenti.

Le diverse terapie proposte nel tempo per la menopausa

Medio Evo: qualcosa per eliminare gli *umori corrotti*

- Emmenagoghi
- Sanguisughe sulle grandi labbra
- Purganti
- Vescicanti

Nell'800 rimedi contro "L'inferno delle donne"

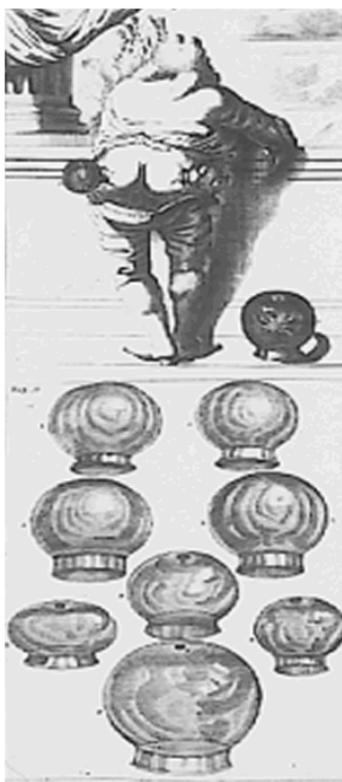
Tilt consiglia come calmanti, *oppio e cannabis*, e successivamente il bromuro "... per evitare che le donne ricorressero all'alcol, le più povere al porter ed al gin, le più ricche al vino ed al brandy..."

Inizio del XX secolo

- Elettroshock (Fritsch 1906), Radioterapia (Pals 1923)
- Innesto nell'ovaio (Foà 1900), Trapianto ovarico (Pala 1910)
- Estratti secchi di ovaio ovino (Gelst & Spielman 1932)
- Frullati freschi di placenta (*da bere?*)
- Urine di donne gravide per ipodermoclisi

Nel 1851, con un insieme di articoli (*On the Management of Women At, and After the Cessation of Menstruation*, Provincial Medicine and Surgery Journal, pg 545-548), e nel 1857, con il suo libro *The Change of Life in Health and Disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*) Edward John Tilt, un inglese che aveva studiato a Parigi (considerata una università assai più avanzata di quella di Edimburgo) riprende molti degli argomenti proposti da Capuron e da altri autori francesi. Suo merito sarà innanzitutto di distinguere meglio la fisiologia dalla patologia, facendo derivare dalla conoscenza della prima la comprensione della seconda. Ma soprattutto rivendica l'importanza della rete nervosa delle ovaie, attribuendo a queste connessioni, in un'epoca in cui ancora l'endocrinologia non si conosceva, l'origine anche nervosa dei disturbi propri della menopausa.

Tilt porrà molta enfasi nell'uso di calmanti e sedativi, quelli di cui



allora si disponeva: *oppio e cannabis*, e successivamente *bromuro*, per... evitare che le donne ricorressero all'alcool: le più povere al porter [sorta di birra scura] ed al gin, le più ricche al vino ed al brandy.

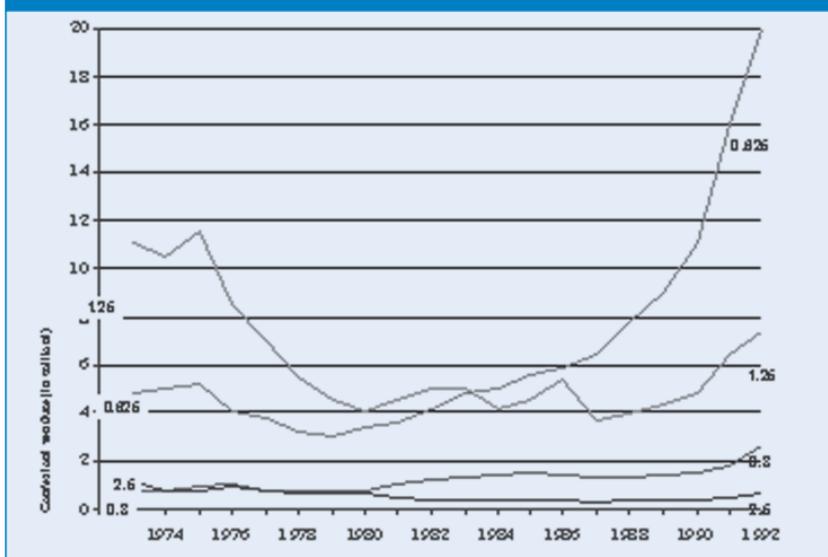
Sicuramente è stupefacente il riscontro di una sintomatologia così ricca ed attuale come questa riferita dai testimoni dell'epoca. Eppure quelle antenate erano donne già immerse in una serie di disagi, precedenti la menopausa, che in qualche modo, ne dovrebbero aver smiunito la portata sintomatologica. Fra gli altri, la scarsa abitudine a lavarsi, la mancanza di norme igieniche, favorivano tremende infezioni.

Nel 1886 i sintomi della menopausa vengono chiaramente collegati alla cessata funzione ovarica: ciò porta a

specifiche terapie ormonali già pubblicate 10 anni dopo, e sicur-

mente non molto attraenti. La scelta andava da *urine di donna gravida*, da assumere mediante ipodermoclisi (simili alle iniezioni intramuscolari, ma più dolorose) o *frullati freschi di ovaia* (da bere?), ad *estratti di ovaia o placenti*, o *polveri di ovaia essiccate*, da prendere per via orale o iniettare sottocute. È soltanto nel 1923 che Edward Doisy riconosce con esattezza gli estrogeni, mentre nel 1929 Edgar Allen scopre il progesterone. Negli anni '40 la sintesi dei primi estrogeni, e lo sviluppo e purificazione del Premarin. Nel 1966 R. Wilson pubblica *Feminine forever*, di cui vengono vendute le prime 20.000 copie in soli 7 mesi, ad espressione di un'esigenza oramai fortissima.

Milioni di confezioni vendute di «Premarin» nei tre dosaggi negli anni 1974-1992



La terapia con estrogeni, essenzialmente estratti dalle urine di giumente gravide, viene effettuata per la terapia dei sintomi più fastidiosi, con il dosaggio più elevato, di 1.25 mg/die, ritenuto quello maggiormente indicato per minimizzare i disturbi.

Nella 2ª metà degli anni 70, il riscontro di un eccesso di neoplasie dell'endometrio in donne trattate con estrogeni, fa cadere il mercato, che sembra ridursi di oltre il 55%, almeno per il dosaggio più elevato e maggiormente utilizzato. La possibilità di contrastare l'iperplasia endometriale con l'aggiunta di un progestinico, nei primi

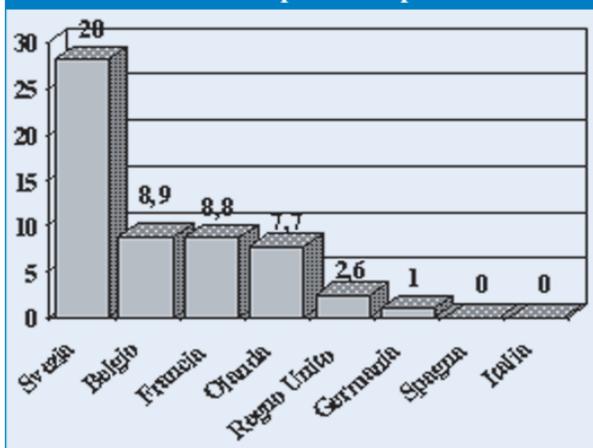
anni '80, fa riprendere le vendite degli estrogeni per la terapia dei disturbi della menopausa. Nel frattempo, Lindsay, dopo gli studi di Fothergill sull'osteoporosi post-menopausale, evidenzia la capacità di prevenire la perdita di massa ossea, ed indica, come dose minima efficace, il dosaggio di 0.625 mg/die, che diventa quella maggiormente venduta.

Negli anni '80-90 i primi studi *osservazionali* evidenziano il ruolo benefico degli estrogeni somministrati nelle donne in menopausa nella prevenzione degli accidenti cardiovascolari e nelle ricadute. Il ruolo degli estrogeni, da meramente *terapeutico*, diventa soprattutto preventivo: non solo per eliminare i disturbi della menopausa, ma anche per prevenire gli accidenti maggiormente causa di infermità: malattie cardiovascolari ed osteoporosi. Con questo intento inizia, soprattutto in USA, un utilizzo rivolto ad interi segmenti di popolazione, quindi una prescrizione massiva e prolungata della terapia ormonale in menopausa. L'utilizzo preventivo di un farmaco richiede caratteristiche particolari: a differenza di un utilizzo preminentemente terapeutico deve produrre **benefici certi**, prescindere da sintomi o malattie (quindi utilizzabile anche dai sani), può prevedere tempi lunghi (oltre la durata dei sintomi o malattia), e comporta una **minore tolleranza** di quei rischi particolari, che possono essere ancora accettati nelle terapie.

Nel 1985 la diffusione della terapia ormonale, in Europa, è tutt'altro che omogenea, evidenziando un utilizzo abbastanza elevato, come in USA, in Svezia, e pressochè inesistente in Italia ed in Spagna.

Dai primi anni '90 l'aumento si registrerà anche in Italia, restando tuttavia un consumo limitato, e soprattutto di breve durata. Ossia un utilizzo volto soprattutto a contrastare i sintomi più che orientato alla prevenzione di altre patologie.

Percentuale di donne che utilizzano HRT nel 1985 in alcuni paesi europei



In quegli stessi primi anni '90, in USA, venivano avviati gli studi randomizzati controllati con placebo, (*Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention trial* [PEPI], *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS e HERSII), *Estrogen Replacement for Atherosclerosis trial* (ERA), *Women's Health Initiative study* (WHI), *Women's Estrogen and Stroke Trial of estradiol* [WEST], etc.) che oggi ci troviamo ad analizzare, avviati per escludere che i buoni risultati forniti quasi unanimemente dagli studi osservazionali potessero essere inficiati da un errore di selezione, con utilizzo delle terapie ormonali prevalentemente effettuato da donne in più sicura buona salute.

