

APPROCCIO PERSONALIZZATO ALLA MENOPAUSA: COME RISPONDERE AI BISOGNI, ALLE RICHIESTE, AI DUBBI E ALLE PAURE

Benedetto C., Grassi G., Bonino L., Pelissetto S.

Università di Torino
Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche
Cattedra C

La menopausa è una fase della vita della donna, ad alto impatto emotivo, in cui si verificano modificazioni endocrine che spesso causano una serie di sintomi in grado di modificare in senso negativo la qualità di vita.

La percezione di questo evento dipende da fattori di ordine biologico, culturale e psicologico. Ad esempio, le donne che subiscono una menopausa chirurgica di solito hanno sintomi più importanti ed improvvisi di quelle che sperimentano il normale esaurimento follicolare ovarico.

Nell'ambito delle diverse culture, la menopausa è connotata da risonanze diverse, non sempre negative, ma nei Paesi occidentali è spesso caratterizzata dal senso di perdita della capacità riproduttiva, della giovinezza e dell'attrazione sessuale.

Il senso di perdita può innescare una sorta di crisi identitaria in quanto la cessazione del mestruo è la sentenza di una definitiva impossibilità di procreare, chiude per sempre una vicenda del corpo, ma anche della psiche connessa con un ritorno vitale, periodico, regolare, atteso.

La capacità di adattamento a questo tipo di stress è influenzata dalle caratteristiche psico-

giche e dal contesto familiare e sociale in cui è inserita la donna (Fig. 1).

Tutto ciò fa sì che le donne necessitino di risposte efficaci ad una serie di bisogni, richieste, dubbi e paure che caratterizzano questo particolare momento della loro esistenza. Tra i *bisogni* più sentiti c'è quello di essere ascoltate, rassicurate e informate in modo chiaro e completo. Per questo è importante che il medico sia disponibile all'"ascolto", indaghi l'eventuale presenza di

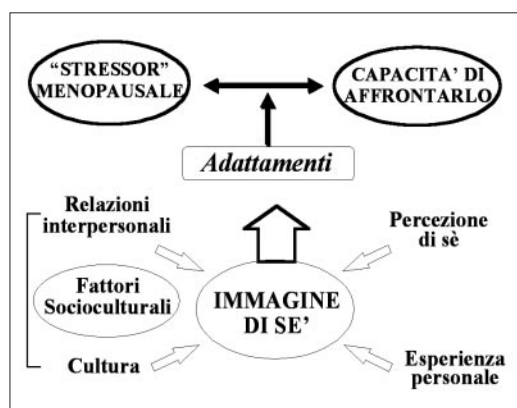


Fig. 1 - Fattori in grado di influenzare la capacità di adattamento allo stress menopausale.

sintomi legati alla menopausa e osservi l'atteggiamento della donna nei confronti del suo nuovo stato in modo da orientarla verso la strategia terapeutica a lei più appropriata. Devono essere fornite informazioni chiare su cosa sia l'evento menopausa e su quali siano le possibilità preventive e/o terapeutiche per contrastare le modificazioni a breve (sintomi neurovegetativi e urogenitali) o a lungo termine (problemi cardiovascolari, osteoporosi, rischio di neoplasie) che caratterizzano non solo la menopausa in sé, ma i processi di invecchiamento in generale.

La *richiesta* è sostanzialmente quella di mantenere o recuperare una condizione di benessere psico-fisico, considerando che l'aspettativa di vita nel nostro Paese è passata dai 50 anni dei primi del '900 a più di 80 anni nel 2000 (1).

Le donne italiane al momento della menopausa sanno di avere davanti a sé circa trenta anni di vita e quindi desiderano trascorrerli nel modo migliore, continuando a dare il loro attivo contributo a livello sociale, lavorativo e familiare. Anche i "media" si sono resi conto di questa richiesta e affrontano questi problemi in modo più o meno approfondito. Ma spesso il messaggio che viene dato alle donne è contraddittorio. Da una parte, si mette l'accento sulla necessità di mantenersi sempre in piena forma ed efficienza attraverso modificazioni dello stile di vita, trattamenti estetici, anche chirurgici, e terapie mediche. Dall'altra, vengono fornite informazioni allarmistiche, talvolta addirittura "terroristiche", sui danni che taluni trattamenti, in particolare quelli ormonali, possono arrecare alla salute. Ciò genera *dubbi e paure* che dobbiamo cercare di chiarire e fugare attraverso un'analisi obiettiva dei recenti dati della letteratura (2-4).

Cosa si può rispondere ad esempio a una donna che legge su un noto settimanale *"la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di demenza, raddoppia quello di malattie cardiovascolari (nel primo anno di assunzione), fa crescere sensibilmente quello di tumori della mammella e dell'ovaio nonché di ictus...."*?

La terapia ormonale aumenta il rischio di demenza?

Senza volere negare l'importanza degli studi randomizzati, recentemente pubblicati, è necessario farne una lettura e un'elaborazione in senso critico.

Si tratta di studi condotti nei paesi anglosassoni, soprattutto in America, che presentano importanti "bias" di selezione delle pazienti. Il Women's Health Initiative Memory Study (5), studio ancillare del Women's Health Initiative Study (WHI), è, infatti, stato condotto su donne americane, apparentemente sane, di età superiore o uguale a 65 aa. La terapia effettuata, versus placebo, consisteva in uno schema combinato continuo di estrogeni coniugati equini (ECE) + medrossiprogesterone acetato (MAP), per le donne con utero, e in uno schema continuo di estrogeni coniugati equini da soli (ECE) per le donne isterectomizzate. I risultati, sino ad oggi disponibili, sul rischio di demenza e declino cognitivo si riferiscono solo al braccio ECE + MAP (5). Nel braccio trattamento si è osservato un aumento significativo dei casi di demenza (RR = 2.05 95% IC = 1.21-3.48), mentre il rischio di declino cognitivo non è risultato differente rispetto al placebo (5). Tali risultati non sorprendono se si pensa che, donne in menopausa da 15-20 aa, sono state rituffate in un "milieu" ormonale per l'assenza del quale avevano probabilmente sviluppato danni ossidativi ormai irreversibili.

Studi randomizzati su donne in menopausa di mezza età, hanno dimostrato che la terapia con soli estrogeni (ERT) è superiore al placebo nel migliorare l'insonnia, l'irritabilità, la cefalea, l'ansietà e la memoria, indipendentemente dalla frequenza delle vampate di calore (6). In particolare, l'ERT è in grado di migliorare la memoria verbale e le capacità di apprendimento delle donne in post-menopausa ma non ha effetto sulla memoria visiva e sulle capacità di orientamento spaziale (6), che sono più sviluppate nel cervello maschile e quindi probabilmente non dipendono dall'attività estrogenica (6). Studi randomizzati, caso-controllo e longitudinali

supportano l'evidenza che l'ERT protegga gli aspetti cognitivi che tendono a deteriorarsi con l'invecchiamento (6). Inoltre, alcuni studi sul ciclo mestruale riferiscono che i test per le capacità visive e spaziali peggiorano nella fase medio-luteale, forse per un effetto "negativo" del progesterone (6). Si può quindi supporre che le donne sottoposte ad ECE + MAP, con uno schema di tipo combinato continuo, potrebbero non avere potuto beneficiare dell'effetto positivo degli estrogeni in quanto "contrastato" da quello del progesterone.

La terapia ormonale raddoppia il rischio cardiovascolare?

Il WHI Study (3), condotto su 16.608 donne americane apparentemente sane, in menopausa, con un range di età compreso tra 50 e 79 aa, riferisce un rischio relativo (RR) di infarto miocardico non fatale e di malattia coronarica rispettivamente di 1.32 e 1.29 (che non supera quindi il 30 %) nel braccio ECE + MAP, versus placebo, ma con indici di confidenza che non fanno raggiungere la significatività statistica (Tab. 1).

Tab. 1 - WHI Study-Rischio cardiovascolare.

ECE + MAP (3)	RR	95% IC
Malattia coronarica	1.29	0.85-1.97
Infarto non fatale	1.32	0.82-2.13
Ictus	1.41	0.66-2.31
ECE (8)		
Malattia coronarica	0.91	0.72-1.15
Infarto non fatale	0.89	0.63-1.26
Ictus	1.39	0.97-1.99

L'ulteriore rivalutazione di questi dati, per anno di follow-up, ha evidenziato un aumento di rischio per malattia cardiovascolare statistica-

mente significativo (RR = 1.81 95% IC = 1.09-3.01) solo nel primo anno di trattamento, facendo sospettare che questa terapia possa slantizzare problemi cardiovascolari già preesistenti (7).

Nell'aprile 2004, sono stati pubblicati anche i primi risultati del braccio con soli estrogeni del WHI Study (8) che hanno evidenziato un miglioramento, non significativo, del rischio cardiovascolare nel braccio di trattamento (Tab. 1). Ciò porta a concludere che l'aumento del rischio cardiovascolare sia da imputare più ai progestinici di sintesi che non agli estrogeni.

Nel WHI Study, il rischio relativo di ictus sia nel braccio ECE + MAP (3) che in quello con soli ECE (8) è risultato superiore al placebo di circa il 40 % ma sempre con intervalli di confidenza non significativi (Tab. 1).

Di particolare interesse risultano i dati del WHI Study, braccio ECE vs placebo (8), scorporati per decennio di età delle donne, al momento della randomizzazione. Nel gruppo 50-59 aa, in cui abitualmente in Europa si prescrive la terapia ormonale sostitutiva, il miglioramento del rischio cardiovascolare sfiora la significatività statistica e il RR di ictus è basso (1.08 95% IC = 0.57-2.04), con un indice globale di rischio (RR = 0.80 95% IC = 0.62-1.03) favorevole per il gruppo in trattamento (8).

La terapia ormonale aumenta il rischio di sviluppare tumori alla mammella e in altre sedi?

Gli Autori del WHI Study hanno calcolato che nel braccio ECE + MAP il RR totale per carcinoma (Ca) mammario invasivo è di 1.26, ma con un intervallo di confidenza (95% IC = 0.83-1.92) che non lo rende significativo (3). Le due curve (placebo vs ECE + MAP) della proporzione cumulativa di Ca mammario, per anno di trattamento, si incrociano appena prima del 4° anno (3) (Fig. 2).

Un'ulteriore rivalutazione dei dati del WHI Study (9) ha scorporato le donne che non avevano mai assunto la terapia ormonale prima della randomizzazione da quelle che l'avevano già utilizzata in passato o la stavano ancora uti-

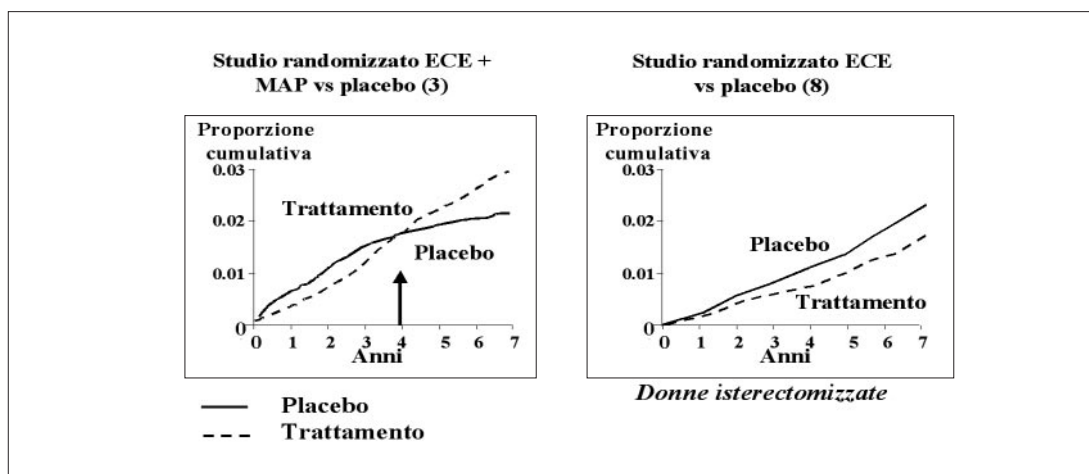


Fig. 2 - Terapia ormonale e rischio di carcinoma mammario invasivo in donne sane in postmenopausa (3, 8).

lizzando. I risultati evidenziano che il rischio di Ca mammario invasivo nel gruppo ECE + MAP è inferiore rispetto al placebo, nei primi due anni di trattamento, è sostanzialmente uguale al placebo nel terzo anno, e incomincia a salire a partire dal quarto anno di trattamento, senza però mai raggiungere la significatività statistica (9). Nelle donne con precedente uso di terapia ormonale, il rischio sale già al terzo anno di trattamento per diventare statisticamente significativo al quinto anno. Nel braccio con soli estrogeni del WHI Study il RR di Ca mammario invasivo è risultato inferiore rispetto al placebo, sfiorando la significatività statistica (RR = 0.77 95% IC = 0.59-1.01). (8).

La valutazione dei dati del braccio soli estrogeni vs placebo, per decennio di età delle donne alla randomizzazione, ha inoltre evidenziato come, nel gruppo 50-59 aa, il trattamento con soli estrogeni tenda ad essere protettivo sia nei confronti del Ca mammario invasivo (RR = 0.72 95% IC = 0.43-1.21) sia del Ca del colon-retto (RR = 0.59 95% IC = 0.25-1.41) (8).

È comunque importante ricordare che spesso non si focalizza l'attenzione su altri fattori di rischio che possono essere modificati da scelte o stile di vita. Ad esempio, avere il primo fi-

glio dopo i 34 anni di età aumenta di quattro volte il rischio di sviluppare un Ca mammario, lo stress psicologico e l'obesità lo raddoppiano. La triade obesità, ipertensione e diabete, come pure un'alimentazione ricca di grassi, sono in grado di aumentarlo di tre volte. Inoltre, è stata osservata una correlazione diretta tra l'aumento del Body Mass Index e la mortalità per tutti i tipi di cancro e in particolare per quello dell'endometrio, della mammella e del colon-retto (10).

Il basso numero di figli, una menopausa tardiva, il non avere mai usato contraccettivi orali, la vita sedentaria e l'elevato apporto alimentare di carni rosse costituiscono i più importanti fattori di rischio per le neoplasie epiteliali dell'ovaio. A questi fattori di rischio sembrerebbe doversi aggiungere la terapia ormonale in menopausa con estrogeni-progestinici. Infatti, nel WHI Study (11) è stato osservato nelle donne in trattamento con ECE + MAP un RR = 1.58 (95%IC = 0.48-1.36), peraltro non statisticamente significativo. Tuttavia il rischio assoluto per questo tipo di tumori è fortunatamente basso (3-4 casi per 10.000 donne/anno) e non è facile calcolare correttamente rischi così ridotti a causa dell'esiguo numero di casi osservati.

L'IMPORTANZA DELL'APPROCCIO PERSONALIZZATO ALLA MENOPAUSA

Per poter affrontare in modo ottimale i problemi di una donna in menopausa, dovremmo sforzarci di coniugare le nostre competenze tecniche con una sensibilità psicologica che ci consenta di valutare le esigenze, le necessità specifiche, la personalità e i fattori di rischio individuali in modo da bilanciare i benefici e i rischi dei diversi approcci terapeutici.

Da un lato, la nostra visione scientifica dovrebbe essere obiettiva, non soggetta a spinte demagogiche, dall'altro, dovremmo spogliarci da eventuali preconcetti e, attraverso l'ascolto, interpretare i veri bisogni della donna in modo da aiutarla a prendere la decisione migliore in termini di qualità di vita.

Già nel periodo perimenopausale, quando cominciano a comparire i sintomi dell'esaurimen-

to follicolare ovarico, dovremmo preparare la donna all'evento menopausa e spingerla a modificare stili di vita dannosi come la dipendenza da sostanze voluttuarie, la vita sedentaria e le errate abitudini alimentari.

Al momento della menopausa, l'approccio terapeutico deve essere personalizzato: è necessario creare un piano di intervento, condiviso dalla donna, capace di ridurre i sintomi, minimizzare i rischi e gli effetti collaterali e restituire il senso di benessere. La terapia deve essere intesa in senso lato e prevedere la possibilità di integrazione tra terapie farmacologiche ormonali e non ormonali (esempio, statine, bifosfonati, antidepressivi, antiipertensivi), regimi dietetici adeguati, supporti nutrizionali (Vit. E, calcio, Vit. D3, fitoestrogeni, ecc.), tecniche di rilassamento per combattere lo stress, agopuntura e/o ipnosi, per il controllo dei sintomi vasomotori, e ogni altro strumento (esempio, gruppi di sostegno) che possa rivelarsi utile alla donna.

BIBLIOGRAFIA

- 1) NOVONORDISK: *Le cifre della menopausa in Italia e nel Mondo*. Dati on-line. 2004.
- 2) HULLEY S. e coll.: *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. JAMA, 1998; 280, n. 7: 605-613.
- 3) WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS: *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. JAMA, 2002; 288, n. 3: 321-333.
- 4) MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS: *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. The Lancet, 2003; 362: 419-427.
- 5) SHUMAKER S.A. e coll.: *Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women*. JAMA, 2003; 289, n. 20: 2651-2662.
- 6) SHERWIN B.B.: *Estrogen and cognitive functioning in women*. Endocrine Reviews, 2003; 24: 133-151.
- 7) MANSON J.E. e coll.: *Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease*. New England Journal of Medicine, 2003; 349, n. 6: 523-534.
- 8) THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE: *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy*. JAMA, 2004; 291, n. 14: 1701-1712.
- 9) CHLEBOWSKI R.T. e coll.: *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women*. JAMA, 2003; 289, n. 24: 3243-3253.
- 10) CALLE E.E. e coll.: *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. New England Journal of Medicine, 2003; 348, n. 17: 1625-1638.
- 11) ANDERSON G.L. e coll.: *Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures*. JAMA, 2003; 290, n. 13: 1739-1748.