

Che cosa sono gli estrogeni e cosa è il progesterone?

Gli estrogeni e il progesterone sono ormoni prodotti principalmente dalle ovaie a partire da qualche anno precedente alla prima mestruazione fino alla menopausa. La loro secrezione da parte delle ovaie è regolata dalla secrezione di due altri ormoni, l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo stimolante (FSH). LH e FSH sono secreti dall'ipofisi, una piccola ghiandola che si trova nel cervello in quantità che variano durante il mese. Il preciso alternarsi di valori più bassi e più alti di FSH durante il mese, comporta la variazione dei valori di estrogeni (di cui il principale è l'estradiolo) e progesterone prodotti dalle ovaie. Nei primi 14 giorni del ciclo mestruale (considerando che il primo giorno di mestruazione rappresenta il primo giorno del ciclo mestruale), il progressivo aumento della produzione di estradiolo permette la crescita della parte più interna dell'utero (endometrio). Nei secondi 14 giorni del ciclo, il progressivo aumento dei livelli di progesterone comportano la maturazione dell'endometrio preparandolo ad una possibile gravidanza. Se la fecondazione non avviene, i livelli di progesterone diminuiscono arrivando a valori molto bassi negli ultimi giorni de ciclo e questo causa la degenerazione dell'endometrio che viene espulso tramite il sanguinamento mestruale. Se la fecondazione non avviene, il progesterone rimane alto e l'endometrio non degenera, anzi matura ulteriormente per accogliere l'embrione e permettere la prosecuzione della gravidanza.

Oltre allo sviluppo dell'endometrio, gli estrogeni hanno molte altre funzioni nel sesso femminile. Nella tarda infanzia, l'incremento dei loro livelli causa le modificazioni tipiche della pubertà, come la comparsa e lo sviluppo del seno, lo scatto di crescita che porta a raggiungere la statura adulta, la modificazione della composizione corporea, la crescita e il rafforzamento delle ossa, le modificazioni della vagina e dell'utero. L'estradiolo contribuisce inoltre alle modificazioni comportamentali tipiche dell'adolescenza.

Nell'età adulta, l'estradiolo è necessario per la salute degli organi genitali (vagina e clitoride), per mantenere la normale struttura del seno, per la robustezza delle ossa e per lo stato psicologico, compreso il tono dell'umore, il normale ritmo sonno-veglia, la concentrazione e la memoria.

Come sopra indicato, l'estradiolo è fondamentale per il mantenimento del ciclo mestruale e, pertanto della fertilità. Tuttavia, la sua produzione rappresenta l'effetto, piuttosto che la causa, della capacità dell'ovaio di portare le cellule uovo a maturazione e pronte per essere fecondate.

Gli studi dimostrano che misurare l'estradiolo nel sangue non porta informazioni affidabili. In una donna che ha mestruazioni regolari, non ha alcuna utilità misurare i valori di estradiolo perché alterazioni della sua produzione sono incompatibili con mestruazioni normali. D'altra parte, in donne con alterazioni del ciclo, il dosaggio dell'estradiolo non è in grado di caratterizzare la condizione clinica. Il dosaggio del progesterone ha utilità limitata a specifiche situazioni, ovvero per verificare che sia avvenuta l'ovulazione o come monitoraggio durante i cicli di procreazione assistita.

Quali malattie possono essere associate alla riduzione di produzione dell'estradiolo e del progesterone?

Le malattie in cui l'estradiolo e il progesterone sono prodotti in maniera non sufficiente sono dovute a disfunzioni delle ovaie. Alcune tra queste disfunzioni sono dovute a malattie rare come

- L'ipogonadismo ipogonadotropo con anosmia (Sindrome di Kallmann) o normo-osmico
- Alterata formazione dell'ovaio o incapacità dell'ovaio a produrre ormoni per difetti congeniti (per esempio sindrome di Turner)

In questi casi, si possono somministrare estrogeno e progesterone per fornire il quantitativo di ormoni che mancano ed evitare gli effetti avversi della mancanza di estrogeni o progesterone. La mancanza di estrogeni comporta nella bambina il mancato sviluppo puberale. Nell'adulta, la mancanza di estrogeni comporta secchezza vaginale, dolore ai rapporti sessuali e altri disturbi della sessualità, disturbi urinari, infezioni genitourinarie, osteoporosi, depressione, disturbi del sonno e riduzione delle capacità intellettive (ad esempio, riduzione della concentrazione e della memoria). La mancanza di progesterone di per sé non provoca disturbi percepibili, ma va somministrato per bilanciare l'effetto degli estrogeni sull'endometrio. Infatti, in assenza di progesterone, gli estrogeni possono provocare una crescita non controllata dell'endometrio con rischio di tumore.

Quali sono le formulazioni e modalità di somministrazione degli estrogeni e dei progestinici?

Esistono numerosi farmaci con azione estrogenica e/o progestinica. Questi farmaci possono contenere ormoni molto simili a quelli prodotti normalmente dalle ovaie oppure modificati chimicamente per ottenere ormoni con caratteristiche aggiuntive. Gli estrogeni e i progestinici si possono trovare separati oppure combinati in uno stesso prodotto.

Le forme combinate di estrogeno+progestinico possono essere utilizzate a scopo contraccettivo o sostitutivo. In caso delle malattie rare menzionate sopra, lo scopo è quello sostitutivo.

Nelle terapie sostitutive, gli estrogeni utilizzati sono quelli naturali, mentre per mimare l'azione del progesterone, possono essere utilizzati anche progestinici di sintesi.

Gli estrogeni possono essere somministrati per bocca o sulla cute. La somministrazione per bocca comporta un maggiore rischio di alcuni effetti indesiderati, come la trombosi venosa e l'alterazione dei valori del colesterolo. La somministrazione cutanea permette agli estrogeni di arrivare nel sangue senza passare per il fegato e, per questa ragione, comportano meno rischi. La somministrazione attraverso la cute può essere fatta tramite gel o cerotto. Il gel è da somministrare ogni giorno sulla cute, massaggiandola fino a completo assorbimento prima di effettuare bagni/docce/esposizione alla luce solare. Il prodotto deve essere applicato dalla paziente stesso (uomini e bambini che entrano in contatto con il gel potrebbero andare incontro allo sviluppo del seno mentre le donne che non necessitano di integrazione di estrogeni potrebbero essere a rischio alterazioni del ciclo e, con il tempo di tumore della mammella). Il cerotto deve essere applicato una o due volte a settimana (in base al tipo di prodotto) sulla cute di zone non sottoposte ad eccessivo strisciamento o movimento per evitare che si possano staccare riducendo o annullando l'assunzione dell'estrogeno.

Il progesterone si somministra per bocca o per via vaginale. La somministrazione vaginale evita l'effetto di sonnolenza che il progesterone può avere a dosaggi utilizzati in età adulta.

I farmaci con estrogeno e progestinico combinati sono somministrati unicamente per bocca. Vengono assunti come una compressa al giorno senza interruzioni mensili.

Gli estrogeni devono essere somministrati da soli nella bambina in cui si voglia indurre la pubertà. L'utilizzo del solo estrogeno deve essere protratto fino alla comparsa della prima mestruazione e comunque non oltre i 18 mesi di trattamento. Dopo la comparsa della prima mestruazione o dopo 18 mesi di solo estrogeno anche se la mestruazione non si sia verificata, deve essere aggiunto il progestinico alla terapia. La terapia deve quindi essere proseguita in maniera combinata fino a quando non si decida di sospendere, cosa che solitamente avviene alla raggiunta età di 50-51 anni (età della menopausa normale).

I farmaci con estrogeno e progestinico separati sono somministrati secondo schemi diversi:

- Sequenziale continua: estrogeni per tutto il mese senza interruzioni + progestinico per 10-14 giorni al mese.
- Sequenziale ciclica: estrogeni dal giorno 1 al giorno 21 del ciclo + progestinico dal giorno 12 al giorno 21 del ciclo. Sono previsti 7 giorni di pausa.
- Combinata continua: estrogeni e progesterone per tutto il mese senza interruzioni.
- Combinata ciclica: estrogeni +progesterone dal giorno 1 al giorno 21 del ciclo. Sono previsti 7 giorni di pausa.

La prescrizione dei farmaci è su richiesta regionale con ritiro presso le farmacie territoriali.

Nelle donne giovani con insufficienza ovarica prematura, è comune l'utilizzo della pillola contraccettiva per fornire l'apporto ormonale. Questa decisione va discussa, valutando vantaggi e svantaggi, tra medico e paziente dato che rappresenta un utilizzo off-label (fuori indicazione) della pillola contraccettiva.

Quali sono gli effetti collaterali della somministrazione di estrogeni e progestinici?

Gli effetti collaterali, nelle persone che effettuano la terapia con estrogeni e progestinici a scopo sostitutivo e attenendosi rigorosamente alle indicazioni dello Specialista, sono rari. Tra gli effetti collaterali principali troviamo:

- Reazioni allergiche locali o sistemiche (possibili con qualsiasi farmaco).
- Tromboembolismo venoso: L'utilizzo di estroprogestinici è stato associato a rischio di tromboembolismo venoso. Questo rischio varia in base alla dose e al tipo di estrogeni (maggiore con estrogeni di sintesi rispetto a quelli naturali) e a fattori legati alla paziente, come l'età, l'obesità e il tabagismo. Sebbene il rischio relativo sia aumentato (rischio di chi usa estroproge-

stinici rispetto a chi non li usa), l'aumento assoluto del rischio (probabilità di una donna che usa estrogeni di avere un evento tromboembolico) è basso per la maggior parte delle donne e non supera i numerosi benefici di questo trattamento.

- Rischio cardiovascolare: L'uso di estrogeni è stato associato a un aumento del rischio di ipertensione, infarto miocardico e ictus in alcune popolazioni. Tuttavia, il rischio assoluto (probabilità di una donna che usa estrogeni di avere un infarto miocardico o un ictus attribuibile a estrogeni) è basso nelle donne fino ai 50 anni.
- Rischio metabolico: Gli estrogeni possono avere un impatto negativo sul metabolismo dei grassi e degli zuccheri, ma di solito non in modo clinicamente significativo. In donne che hanno questi problemi, la scelta del preparato più adatto può limitare questo effetto.
- Cancro al seno: l'utilizzo di estrogeni per periodi superiori a 5 anni dopo la menopausa è associato a tumore maligno al seno. Quando utilizzati come terapia sostitutiva in donne giovani con insufficienza ovarica precoce, l'utilizzo degli estrogeni fino all'età in cui normalmente le donne vanno incontro a menopausa è considerato sicuro.
- Cancro dell'endometrio: l'utilizzo di progestinici contrasta il rischio di cancro dell'endometrio che si associa agli estrogeni. Per questa ragione, tutte le donne che hanno l'utero devono usare una combinazione dei due ormoni.

Come possiamo monitorare la terapia estrogenica?

Come tutte le terapie ormonali, anche la terapia estrogenica deve essere monitorata da parte dello Specialista Endocrinologo di riferimento. Il monitoraggio viene effettuato generalmente a cadenza annuale (o più frequentemente, soprattutto nei primi mesi dopo l'inizio della terapia o comunque a discrezione dello Specialista) e viene eseguito essenzialmente tramite:

- Visita ed esame obiettivo: in questa occasione deve essere valutato il benessere della paziente con particolare riferimento alla presenza di sintomi menopausali. Deve essere monitorata la compliance alla terapia e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali
- Esami ematici: non c'è al momento evidenza di esami che debbano essere monitorati routinariamente in corso di terapia sostitutiva con estrogeni. Gli esami da monitorare sono da valutare caso per caso in base alle problematiche di base della paziente
- Esami strumentali:
 - Mammografia: non c'è evidenza di un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne in età terapia estrogenica in confronto a donne di pari età in epoca premenopausale. Per questa ragione, i controlli mammografici devono iniziare ed essere portati avanti con gli stessi protocolli della popolazione generale
 - DEXA la mineralizzazione ossea deve essere valutata alla diagnosi di insufficienza ovarica o comunque prima di intraprendere la terapia sostitutiva e controllata periodicamente ad intervalli tra i 2 e i 5 anni.

In caso di dubbi, comparsa di effetti collaterali o necessità, il paziente può contattare lo Specialista di riferimento chiamando lo 055 7949960 dal lunedì al venerdì dalle 12 alle 13.