

NON SOLO VAMPATE: SOLUZIONI NON ORMONALI IN PERIMENOPAUSA

Alessandra Graziottin

*Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica Ospedale San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna – ONLUS*

Introduzione

Che cosa può fare oggi un medico molto competente, che ami la medicina di precisione? E che provi un grande gusto nel disegnare progetti di salute davvero “su misura”? Nello specifico “a misura di donna”, se si parla di perimenopausa? Ascolta con attenzione i sintomi che la paziente porta e ne fa una lettura fisiopatologica, la sola che possa guidare una strategia terapeutica vincente. E si mette un fiore all’occhiello: uno sguardo nuovo alle comorbidità, specie quando siano sottese da comuni denominatori fisiopatologici.

Difficile? No. Impegnativo, ma molto stimolante. Uno sguardo clinico complesso che porta con sé gratificazioni sostanziali: alto impatto terapeutico, profonda soddisfazione dei/delle pazienti, un’aderenza molto più alta alle terapie, perché la scelta è condivisa con risultati clinici esaltanti sia per il/la paziente e la sua famiglia, sia per il medico stesso. Con un’onda di ritorno, luminosa e accesa di gratitudine, che ricarica motivazioni e dedizione, corpo e mente.

In quest’ottica merita rileggere le vampate e la menopausa, per muoversi da un minimalismo millenario ad una medicina protagonista di progetti di salute a 360°.

Vampate: un semaforo rosso sulla salute della donna

I primi sintomi della menopausa possono essere avvertiti presto, già mesi o anni prima del suo avvento. Tachicardie notturne, ridotta qualità del sonno, che diventa meno riposante, più superficiale e/o interrotto da frequenti risvegli, o la comparsa di alcune leggere vampate si accompagnano alle alterazioni del ciclo, che può diventare inizialmente più frequente (“polimenorrea”) e poi ritardare (“oligomenorrea”).

È molto importante dedicare attenzione ai primi sintomi di sregolazione neurovegetativa già durante la transizione menopausale, poiché essi sono di fatto un semaforo rosso che si accende sul fronte dell’intera salute della donna, ferendone anche l’identità sessuale, la relazione sessuale e la relazione di coppia (1). Questi sintomi neurovegetativi precoci sono infatti il primo fattore predittivo di una menopausa che potrà essere non

solo molto sintomatica e invalidante, ma minacciosa dal punto di vista della stessa anatomia e funzione di tutti gli organi e tessuti, con un invecchiamento patologico accelerato (2). L’esacerbazione dei sintomi da fase premenstruale, quali irritabilità, aggressività, alterazioni dell’umore, ritenzione idrica, alterazioni dell’alvo, sottesi da una alterata regolazione serotoninergica, sono un ulteriore fattore predittivo di vulnerabilità verso una menopausa molto sintomatica.

La menopausa sintomatica, ancor più se precoce, sfida in modo sostanziale il progetto di invecchiare in salute. L’obiettivo di aumentare l’aspettativa di salute è infinitamente più gratificante e stimolante dell’allungare l’aspettativa di vita.

La vampata rappresenta, dunque, la punta dell’iceberg e il sintomo più evidente e precoce di una serie di eventi che vanno a colpire i quattro distretti principali del cervello (neurovegetativo, emotivo-affettivo, cognitivo e motorio) (**Figura 1**). Non è quindi più accettabile il minimalismo clinico di considerare la vampata come una seccatura: “cosa vuoi che sia un po’ di caldo, porta pazienza tanto poi passa...”, per molte ragioni:

- non è un disturbo minimo, ma un allarme rosso sulla salute globale del cervello e dell’intero corpo
- non sempre passa: almeno il 25-30% delle donne ha vampate ben oltre i due anni e il 5-10% ne è tormentata per tutta la vita.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO	vampate, insonnia, sudorazioni, tachicardia, tachiaritmie, alterazioni digestive e del transito intestinale, primi sintomi di urgenza minzionale.
SISTEMA EMOTIVO-AFFETTIVO	irritabilità, ansia, attacchi di panico, deflessione dell’umore fino alla depressione.
SISTEMA COGNITIVO	difficoltà di attenzione, concentrazione, memoria.
SISTEMA MOTORIO	perdita di forza, destrezza, coordinazione, tremori, discinesie.

Figura 1. Effetti della carenza di ormoni sessuali sul cervello

Il cervello viscerale

Il 90-95% della serotonina non si trova nel sistema nervoso centrale (SNC), bensì nell’intestino, in cui modula funzioni essenziali. Per questo è necessario iniziare a ragionare sull’importanza del cervello viscerale, anche in ginecologia e in particolare in

perimenopausa. Il Sistema Nervoso Enterico (SNE) contiene una varietà di neurotrasmettitori che non ha nulla da invidiare al SNC. Caso unico nel nostro corpo, può continuare a funzionare anche quando siano state recise tutte le connessioni con il SNC. Il SNE soffre per le fluttuazioni esasperate e poi per la carenza di estrogeni e degli altri ormoni sessuali, come il SNC. In risposta a questi cambiamenti ormonali, il SNE induce alterazioni delle secrezioni intestinali, con difficoltà digestive, alterazioni dell'alvo, modifica del microbiota e della vulnerabilità allo stress e aumento dei microrganismi fermentativi e putrefattivi, causa del meteorismo così spesso lamentato dalle donne in perimenopausa (3).

Modificazioni perimenopausali dell'attività del nervo vago possono avere un impatto pesante sulla percezione di benessere e di energia vitale: questo nervo ha 9/10 delle fibre che vanno dall'addome al cervello, e solo 1/10 che va dal SNC a quello enterico.

A sua volta, il sistema nervoso centrale, in seguito a variazioni dei sistemi neurochimici dopaminergico e serotoninergico, può ulteriormente modulare la funzione intestinale alterando le secrezioni e il terreno in cui cresce il microbiota con aumento dei germi putrefattivi e fermentativi (4).

TRATTAMENTI NON ORMONALI PER LA MENOPAUSA – FOCUS SU ESTRATTI DI POLLINE E PISTILLO

Il polline citoplasmatico purificato (*purified cytoplasm of pollen*, PCP), attualmente presente nell'uso clinico come integratore, ha un ruolo sulla neurobiologia che sottende alcuni sintomi della perimenopausa e sulle comorbidità neurovegetative ed emotivo-affettive.

Il polline citoplasmatico purificato è un integratore alimentare derivato da processi di estrazione peptidica a partire da specie selezionate della famiglia delle *Poaceae*. È costituito da tre componenti attivi responsabili della sua azione sui sintomi climaterici:

- estratto di polline purificato (GC Fem), 40 mg;
- mix di polline citoplasmatico ed estratti di pistillo (PI82), 120 mg;
- vitamina E, 5 mg.

Le coltivazioni seguono le raccomandazioni della *European Medicine Agency* (EMA) e il processo di estrazione citoplasmatica del polline assicura la rimozione degli allergeni. Il prodotto quindi non ha alcun effetto allergizzante (5).

Gli studi su modelli animali indicano che l'estratto non ha alcun effetto uterotrofico e che non contiene fitoestrogeni (6). L'estratto di polline e pistillo agisce inibendo il *re-uptake* della serotonina a livello delle

sinapsi della regione corticale (7). Per questo l'estratto può essere definito come un *Fito Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*, Fito-SSRI.

Diversi studi hanno valutato l'efficacia dell'estratto. Recentemente ne è stato condotto uno su 47 donne italiane in post-menopausa (51-54 anni) suddivise in tre gruppi: (gruppo A: placebo, n=15; gruppo B: estratto di polline e pistillo, n=16; gruppo C: controllo positivo). L'efficacia del trattamento è stata valutata dopo tre e sei mesi tramite il *Kupperman Index* (KI), indicativo dell'intensità dei sintomi neurovegetativi (vampate, sudorazione, astenia, palpitazioni, insonnia, cefalea, alterazioni dell'umore). Nelle pazienti trattate con l'estratto di polline e pistillo è stata osservata una riduzione significativa ($p<0,05$) del KI rispetto al basale, pari al 45% a 3 mesi e del 55% circa a 6 mesi, e significativamente più importante ($p<0,05$) rispetto a quanto osservato con il placebo (-14% e -19%, rispettivamente) (8). In questo, come in altri studi, il miglioramento osservato non viene riportato soltanto per le vampate di calore, ma anche per altre comorbidità tra cui irritabilità e disturbi dell'umore, disturbi del sonno, stanchezza, senso di fatica e ridotta qualità della vita in generale (5,7).

Interessante notare che nella *menopause rating scale*, in cui sono esplicitati i sintomi della menopausa, mancano i disturbi digestivi e gli effetti sul cervello viscerale. Tuttavia, come detto, il 95% della serotonina è nell'intestino, e vista la modalità d'azione dell'estratto di polline e pistillo, sarebbe interessante andare a valutare che effetto abbia questo integratore a livello intestinale e sul cervello viscerale. In uno studio del 2005 randomizzato, controllato e in doppio cieco, in cui 54 donne in menopausa sono state trattate con estratto di polline e pistillo o placebo, si è avuta una riduzione delle vampate nel 65% delle donne trattate rispetto al 38% del gruppo placebo dopo tre mesi, oltre ad un miglioramento della *dizziness* (-39% dopo tre mesi di trattamento) e della qualità di vita in generale (9). Il miglioramento di diversi sintomi legati alla menopausa oltre alle vampate potrebbe non dipendere da un effetto domino, ma da un'azione diretta del trattamento sul cervello viscerale, migliorando quindi in generale tutta la qualità di vita della paziente.

Anche lo studio aperto multicentrico della durata di 12 settimane di Elia *et al.* del 2008 condotto su 373 donne in menopausa (età media 54,4 anni) ha rilevato che, oltre a una significativa riduzione delle vampate dopo 3 mesi di trattamento (il 68% delle donne aveva vampate all'inizio del trattamento e il 14,3% alla fine), nel 47% dei casi le donne manife-

stavano anche un miglioramento della qualità del sonno e nel 48% dei casi della qualità di vita (5).

INDICAZIONI PRATICHE

Trattamento in donne con tumore alla mammella

Uno studio ha valutato la capacità dell'estratto di polline e pistillo di inibire o meno l'isoenzima CYP2D6, coinvolto nel metabolismo dei progestinici, così come nella trasformazione del tamoxifene (TAM) nella sua forma attiva (4-OHTAM). **In base ai dati l'estratto di polline e pistillo non dimostra alcun effetto inibitorio sull'isoenzima CYP2D6, e rappresenta quindi per le pazienti con tumore alla mammella trattate con TAM una valida alternativa per il controllo dei sintomi vasomotori** (10).

L'efficacia dell'estratto di polline è stata valutata in donne sane in altri due studi. Il primo studio pilota in aperto su 80 donne in perimenopausa con sintomatologia climaterica, in cui è stato dimostrato che estratti di polline e pistillo sono efficaci nella riduzione della sintomatologia, specialmente vampate di calore, sudorazioni e disturbi del sonno (VAS), in assenza di effetti collaterali (11). Il secondo studio in aperto ha incluso 324 pazienti trattate per 3 mesi, dimostrando che gli estratti di polline e pistillo migliorano significativamente la sintomatologia climaterica nelle donne in perimenopausa e in menopausa (7).

L'estratto di polline e pistillo rappresenta, quindi, una strategia terapeutica sicura, non-ormonale, in grado di trattare le vampate di calore e le comorbidità nelle donne in menopausa comprese quelle con carcinoma mammario, in terapia adiuvante o che abbiano completato le cure e lamentino sintomi menopausali.

Trattamento in donne in perimenopausa

- 2 compresse al mattino

Pre-menopausa se:

- esasperazione sintomi della sindrome premenstruale
- comparsa primi sintomi neurovegetativi

Menopausa se:

- sintomi vasomotori e neurovegetativi
- nella donna che non vuole o non può assumere estrogeni per tumore mammario durante o dopo terapia adiuvante
- nella donna trattata per adenocarcinoma all'utero o all'ovaio
- nella donna con pregressi eventi trombotici

Conclusioni

L'attenzione clinica alla salute della donna in peri e post-menopausa sta finalmente avendo un nuovo Rinascimento, con una comprensione articolata delle basi fisiopatologiche che sottendono sia i sintomi precoci e più disturbanti, quali le vampate, sia le rilevanti comorbidità a breve e lungo termine.

Sul fronte terapeutico, l'estratto di polline e pistillo offre un'efficacia molto soddisfacente unita ad un eccellente profilo di sicurezza per quanto riguarda vampate, disturbi del sonno e qualità della vita.

Un dato quindi molto stimolante, meritevole di maggiori approfondimenti su quanto la menopausa comporti anche sul fronte, ancora così trascurato, dell'affascinante e segreto cervello viscerale.

Bibliografia

1. Graziottin A, Lukasiewicz M. Female sexual dysfunction and premature menopause with focus on women's wording. Management of sexual dysfunction in men and women, Springer 2016, p. 325-336.
2. Graziottin A. (a cura di) Menopausa precoce: dal dolore alla salute. Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 27 marzo 2015.
3. Rea K, O'Mahony SM, Dinan TG, et al. The Role of the Gastrointestinal Microbiota in Visceral Pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 239: 269-287.
4. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC. Stress-Induced Chronic Visceral Pain of Gastrointestinal Origin. *Front Syst Neurosci.* 2017 Nov 22; 11:86.
5. Elia D, Mares P. Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement Sérélys® (Femal®) for menopausal women. *Genesis* 2008; 135: 12-5.
6. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19: 825-9.
7. Druckmann R. A non-hormonal treatment, efficient and safe on symptoms during pre-menopause and menopause, improve women's quality of life. 16th World Congress on Human Reproduction. Berlin 18-21 March 2015.
8. D'Alterio MN, Giancane E, Cornacchia S, et al. GC Fem, PI 82, vitamin E in menopause treatment: benefits for peri- and postmenopausal neurovegetative symptoms. *MJWH* 2015; 4.
9. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric.* 2005; 8: 162-70.
10. Goldstein SR, Espié M, Druckmann R. Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause.* 2015; 22: 1212-4.
11. Kimura H, Gruber P. Perimenopausal symptoms such as hot flushes and mood swings are reduced by a standardised pollen pistil extract. *Climacteric.* 2002; 5(Suppl.1): 85(abstract).