



Le Guide Love Your Life

CONOSCENZA • PREVENZIONE • SALUTE • LONGEVITÀ

TRANSIZIONI ORMONALI

Perimenopausa, menopausa e declino androgenico:
fisiologia, diagnosi, terreno biologico
e medicina integrata

GIOVANNI CHETTA

Comprendere
i cambiamenti,
proteggere la salute,
valorizzare ogni fase
della vita

DONNA
E UOMO
DUE TRANSIZIONI
UNA SOLA
SALUTE



SISTEMA
NERVOSO



OSSO
E MUSCOLO



METABOLISMO



APPARATO
CARDIOVASCOLARE



CUTE, CAPELLI
E TESSUTO
CONNETTIVO



INTESTINO
E MICROBIOTA



FITOESTROGENI
E NUTRACEUTICA



ESERCIZIO
FISICO



SONNO
E STRESS



LONGEVITÀ
E QUALITÀ
DELLA VITA

SCIENZA, ESPERIENZA E APPROCCIO INTEGRATO
PER VIVERE BENE OGNI STAGIONE DELLA VITA



TRANSIZIONI ORMONALI

Perimenopausa, menopausa e declino androgenico

Fisiologia, diagnosi, terreno biologico e medicina integrata

Giovanni Chetta

Premessa editoriale

Questo volume ha finalità divulgative ed educative. La menopausa è una transizione fisiologica e non una malattia; la presenza di sintomi, fattori di rischio o patologie richiede però una valutazione individuale. Le indicazioni terapeutiche, farmacologiche o ormonali devono essere definite dal medico sulla base del quadro clinico complessivo.

Sommario

Introduzione e Guida alla lettura.....	5
PARTE I — LA TRANSIZIONE ORMONALE NON È UNA MALATTIA.....	7
Capitolo 1 — Menopausa: fisiologia, non patologia	8
Capitolo 2 — L’organismo non funziona per singoli ormoni	10
Capitolo 3 — Ormoni e tempo biologico.....	14
PARTE II — DALLA PERIMENOPAUSA ALLA MENOPAUSA.....	16
Capitolo 4 — La vita riproduttiva femminile come continuum	17
Capitolo 5 — Perimenopausa: la fase più sottovalutata	20
Capitolo 6 — Menopausa spontanea, chirurgica e insufficienza ovarica prematura	22
Capitolo 7 — Vampate e termoregolazione.....	24
Capitolo 8 — Sistema nervoso, sonno, umore e cognizione.....	27
PARTE III — INTESTINO, MICROBIOTA E SEROTONINA	29
Capitolo 9 — L’intestino come organo endocrino.....	30
Capitolo 10 — Serotonina intestinale e serotonina libera	32
Capitolo 11 — Microbiota, estrogeni ed estroboloma.....	35
PARTE IV — CONSEGUENZE SISTEMICHE DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE	37
Capitolo 12 — Metabolismo e composizione corporea	38
Capitolo 13 — Muscolo, forza e sarcopenia.....	40
Capitolo 14 — Osso e osteoporosi	42
Capitolo 15 — Apparato cardiovascolare.....	44
Capitolo 16 — Apparato genitourinario e sessualità	46
Capitolo 17 — Cute, capelli, tessuto connettivo e matrice extracellulare.....	48
Capitolo 18 — Infiammazione, immunità e inflamming.....	50
PARTE V — DIAGNOSI: MISURARE SENZA RIDURRE LA PERSONA A UN NUMERO	52
Capitolo 19 — La diagnosi della transizione menopausale	53
Capitolo 20 — Gli esami ormonali nella donna	55
Capitolo 21 — Gli esami del terreno biologico.....	58
Capitolo 22 — Diagnostica strumentale.....	60
Capitolo 23 — Gli esami che possono ingannare	62
PARTE VI — TERAPIA ORMONALE: POSSIBILITÀ, LIMITI E RISCHI	64
Capitolo 24 — Terapia ormonale della menopausa.....	65
Capitolo 25 — Estrogeni, progesterone e vie di somministrazione	68
Capitolo 26 — Gli ormoni bioidentici: facciamo chiarezza.....	70
Capitolo 27 — Testosterone nella donna, DHEA e altri ormoni.....	73

PARTE VII — FITOESTROGENI E MODULAZIONE NON ORMONALE	75
Capitolo 28 — Fitoestrogeni: non sono semplicemente estrogeni naturali	76
Capitolo 29 — Equolo e microbiota	78
Capitolo 30 — Terapie non ormonali dei sintomi della menopausa.....	80
PARTE VIII — MEDICINA DEL TERRENO E MEDICINA INTEGRATA.....	82
Capitolo 31 — Non curare l'ormone: curare la persona	83
Capitolo 32 — Alimentazione e crononutrizione	85
Capitolo 33 — Nutraceutica: obiettivi, non cataloghi	87
Capitolo 34 — Exercise physiology.....	89
Capitolo 35 — Sonno, stress e ritmi circadiani.....	91
PARTE IX — IL MASCHIO: OLTRE IL CONCETTO SEMPLIFICATO DI “ANDROPAUSA”	93
Capitolo 36 — Perché l'andropausa non è la menopausa maschile	94
Capitolo 37 — La transizione androgenica dell'uomo.....	96
Capitolo 38 — Quando il calo del testosterone diventa ipogonadismo.....	98
Capitolo 39 — Diagnostica nel maschio	100
Capitolo 40 — Terapia con testosterone.....	102
Capitolo 41 — Medicina integrata della transizione androgenica	104
PARTE X — DONNA E UOMO: DUE TRANSIZIONI, NON DUE VERSIONI DELLO STESSO FENOMENO	106
Capitolo 42 — Menopausa e declino androgenico a confronto	107
Capitolo 43 — La personalizzazione	109
Capitolo 44 — Transizioni ormonali e longevity.....	111
Capitolo 45 — Miti, semplificazioni ed errori frequenti.....	113
CONCLUSIONI — ACCOMPAGNARE IL CAMBIAMENTO, NON COMBATTERE IL TEMPO	115
GLOSSARIO E SIGLE.....	116
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	118
L'Autore	120

Introduzione e Guida alla lettura

Il volume segue un principio semplice: la transizione ormonale deve essere compresa prima di essere trattata. Menopausa e declino androgenico non sono due versioni dello stesso fenomeno; condividono alcune conseguenze dell'età; differiscono per fisiologia, temporalità, significato clinico e criteri diagnostici.

Ogni capitolo è costruito in modo da poter essere letto anche autonomamente. Per questo i concetti indispensabili vengono richiamati quando servono, senza presupporre che il lettore abbia necessariamente letto i capitoli precedenti. Le ripetizioni sono limitate ai passaggi che aumentano la comprensibilità e la sicurezza interpretativa.

La prospettiva adottata integra endocrinologia, metabolismo, neuroscienze, microbiota, nutrizione, nutraceutica, attività fisica e cronobiologia. Questo approccio non sostituisce la medicina specialistica: la completa, collocando la decisione terapeutica dentro la fisiologia reale della persona.

Tre idee da portare con sé

- 1) La menopausa non è una malattia.
- 2) Fisiologico non significa biologicamente irrilevante.
- 3) Un valore ormonale non descrive da solo lo stato di salute di una persona.

Come usare questo volume

Come detto, ogni capitolo risulta autonomo. Per questo motivo i concetti indispensabili vengono richiamati quando servono, mentre i rimandi tra capitoli consentono al lettore di approfondire i meccanismi senza essere obbligato a seguire una lettura lineare.

Le tabelle distinguono ciò che è utile misurare da ciò che rischia di produrre sovradiagnosi; gli schemi traducono i meccanismi complessi in sequenze fisiologiche; i box compaiono solo nei passaggi nei quali è necessario fermare un equivoco frequente. Il Glossario e sigle, collocato nella parte finale, raccoglie le abbreviazioni e i termini tecnici ricorrenti; ogni sigla viene comunque esplicitata anche alla prima occorrenza nel singolo capitolo, così da conservarne la leggibilità autonoma.

Tre livelli di lettura

Il primo livello descrive la fisiologia della transizione.

Il secondo collega i cambiamenti endocrini a osso, muscolo, metabolismo, intestino, cervello e apparato cardiovascolare.

Il terzo affronta le decisioni cliniche: diagnosi, terapia ormonale, interventi non ormonali e medicina del terreno.

Il volume non propone una contrapposizione tra medicina convenzionale e medicina integrata. Le due prospettive diventano utili quando vengono ordinate secondo evidenza, indicazione, sicurezza e capacità di migliorare la funzione della persona.

PARTE I — LA TRANSIZIONE ORMONALE NON È UNA MALATTIA

Questa parte definisce il punto di partenza dell'intero volume. La transizione endocrina appartiene alla fisiologia della vita adulta, tuttavia la sua espressione clinica dipende dalla storia biologica della persona. Per questo motivo il testo distingue costantemente il cambiamento fisiologico, i sintomi che riducono la qualità della vita e le condizioni che aumentano un rischio reale di malattia.

Obiettivo della parte

Questa parte definisce il punto di partenza dell'intero volume. La transizione endocrina appartiene alla fisiologia della vita adulta, tuttavia la sua espressione clinica dipende dalla storia biologica della persona. Per questo motivo il testo distingue costantemente il cambiamento fisiologico, i sintomi che riducono la qualità della vita e le condizioni che aumentano un rischio reale di malattia.

Capitolo 1 — Menopausa: fisiologia, non patologia

Sigla del capitolo: FSH = follicle-stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante (gonadotropina ipofisaria).

La menopausa è definita retrospettivamente dopo dodici mesi consecutivi di amenorrea non spiegata da altre cause. Essa rappresenta la conclusione della funzione follicolare ovarica e della capacità riproduttiva spontanea; non costituisce di per sé una malattia. Il cambiamento riguarda tuttavia sistemi molto più ampi dell'apparato riproduttivo, perché i recettori per gli ormoni sessuali sono distribuiti in cervello, osso, muscolo, vasi, cute, tessuto adiposo e tratto genitourinario.

Il punto clinico non consiste quindi nel trasformare una fase della vita in una diagnosi. Occorre distinguere la fisiologia della transizione dalle condizioni che aumentano vulnerabilità, sintomi o rischio. Una donna può non presentare disturbi importanti e avere comunque un'accelerazione della perdita ossea; un'altra può avere vampate invalidanti pur mantenendo un rischio cardiometabolico basso. La personalizzazione nasce da questa variabilità.

Fermati un attimo

Dire che la menopausa è fisiologica non significa dire che ogni conseguenza debba essere ignorata. Significa evitare due estremi: medicalizzare tutto oppure banalizzare tutto.

Una fase fisiologica con effetti reali

La menopausa naturale viene riconosciuta dopo dodici mesi consecutivi senza mestruazioni quando non esistono altre cause di amenorrea. La definizione è semplice, mentre il processo biologico che conduce a quel momento è complesso. La riserva follicolare si riduce progressivamente, la secrezione ovarica cambia e l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio modifica il proprio equilibrio. La conclusione della fertilità spontanea rappresenta dunque un evento fisiologico previsto dalla biologia umana.

La fisiologia non coincide però con l'irrelevanza clinica. Il calo della funzione ovarica modifica il rimodellamento osseo, la termoregolazione, i tessuti genitourinari, la distribuzione del grasso e diversi segnali neuroendocrini. Questi cambiamenti non trasformano automaticamente la donna in una paziente, tuttavia possono rendere più evidenti vulnerabilità preesistenti. La valutazione deve perciò distinguere il normale adattamento dalla comparsa di sintomi importanti o di fattori di rischio che meritano un intervento.

Perché la stessa menopausa produce esperienze diverse

L'età della menopausa, la velocità della transizione, il peso corporeo, l'attività fisica, il fumo, il sonno, la storia riproduttiva e la presenza di patologie croniche contribuiscono alla variabilità individuale. Anche la componente genetica incide sulla risposta vasomotoria, sul rischio osseo e sul metabolismo. Due donne con lo stesso valore di FSH possono quindi avere quadri clinici molto differenti.

La medicina utile non cerca di normalizzare ogni differenza rispetto all'età fertile. La medicina utile identifica ciò che riduce la qualità della vita, ciò che aumenta un rischio concreto e ciò che può

essere modificato. Questa impostazione evita sia la banalizzazione dei sintomi sia la medicalizzazione automatica di un passaggio fisiologico.

Il concetto di adattamento

Durante ogni transizione biologica l'organismo costruisce un nuovo equilibrio. Il sistema nervoso, il tessuto adiposo, il fegato, il muscolo, l'osso e l'intestino modificano progressivamente le loro relazioni con i segnali ormonali. La qualità dell'adattamento dipende anche dalla riserva funzionale accumulata negli anni precedenti: una buona massa muscolare, una sensibilità insulinica conservata e un sonno regolare offrono un terreno diverso rispetto a sarcopenia, obesità viscerale e privazione cronica di sonno.

Questa osservazione spiega perché la prevenzione non dovrebbe iniziare il giorno dell'ultima mestruazione. La preparazione alla menopausa comincia prima e coincide, in larga misura, con la tutela della salute metabolica, cardiovascolare, ossea e muscolare durante tutta la vita adulta.

Fermati un attimo

Dire che la menopausa non è una malattia non significa dire che ogni sintomo debba essere sopportato. La fisiologia può richiedere cura quando riduce la funzione o aumenta il rischio.

Capitolo 2 — L'organismo non funziona per singoli ormoni

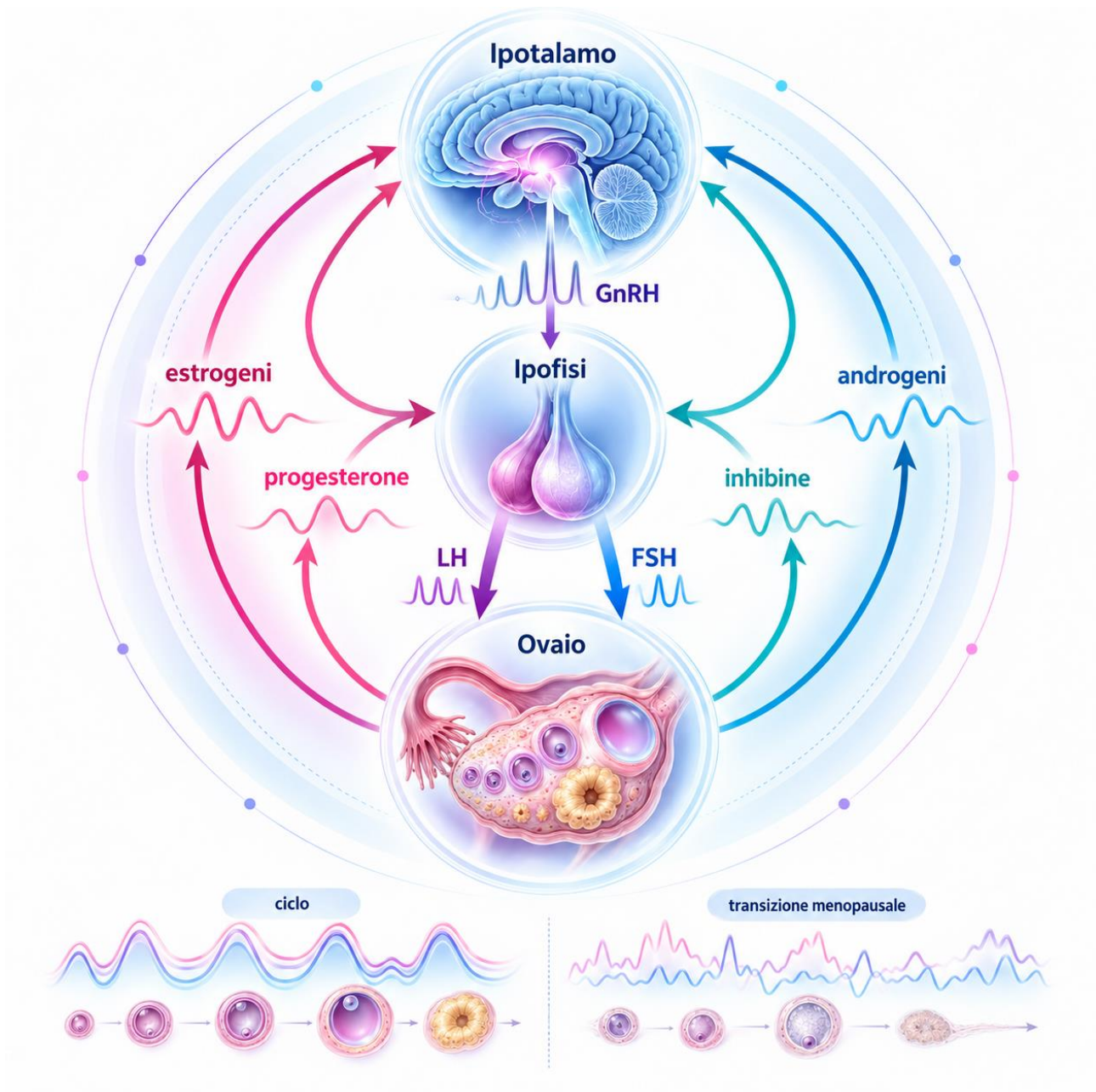
Sigle del capitolo: GnRH = gonadotropin-releasing hormone, ormone di rilascio delle gonadotropine; LH = luteinizing hormone, ormone luteinizzante; FSH = follicle-stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante; SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin, globulina legante gli ormoni sessuali.

Gli ormoni agiscono in reti di feedback. Nell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, GnRH regola la secrezione di LH e FSH, che modulano la funzione gonadica; estrogeni, progesterone, inhibine e androgeni ritornano a loro volta sull'ipotalamo e sull'ipofisi. Il risultato non è una sequenza lineare: è un sistema adattativo nel quale ogni cambiamento modifica il contesto degli altri segnali.

Questa prospettiva aiuta a comprendere perché la semplice sostituzione di un ormone non possa essere considerata automaticamente la risposta a ogni sintomo. Sonno insufficiente, obesità viscerale, insulino-resistenza, farmaci, patologie tiroidee, stress cronico e ridotta attività fisica possono modificare la percezione dei sintomi e la disponibilità ormonale, oppure produrre disturbi simili a quelli attribuiti alla menopausa o al testosterone basso.

La rete ipotalamo-ipofisi-gonadi

L'ipotalamo secerne GnRH con una modalità pulsatile; l'ipofisi risponde con FSH e LH, mentre l'ovaio produce estrogeni, progesterone, inhibine e androgeni. Ogni livello riceve informazioni di ritorno dagli altri livelli. La frequenza e l'ampiezza dei segnali cambiano durante il ciclo mestruale e cambiano ancora di più durante la transizione menopausale, quando la risposta follicolare diventa meno prevedibile.



Le reti di feedback ormonali

La lettura di un singolo ormone perde quindi valore se viene separata dal momento biologico in cui il campione è stato raccolto. La stessa concentrazione di estradiolo può assumere significati diversi in una donna con cicli regolari, in una donna in perimenopausa e in una donna stabilmente postmenopausale.

Recettori, tessuti e metabolismo

L'effetto di un ormone dipende dalla quantità circolante, dalla quota libera, dalle proteine di trasporto, dalla densità dei recettori e dai sistemi enzimatici del tessuto bersaglio. L'aromatasi converte androgeni in estrogeni in diversi tessuti; la 5-alfa-reduttasi modifica il testosterone in

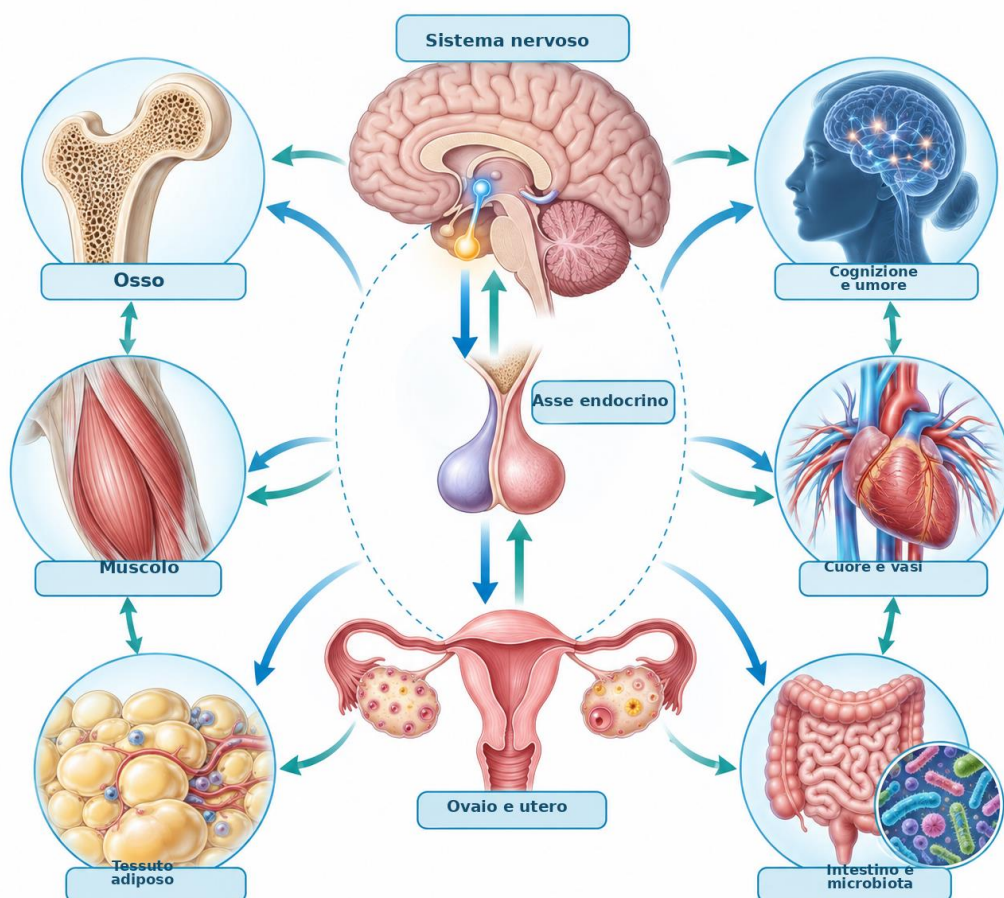
diidrotestosterone; il fegato coniuga gli steroidi e ne facilita l'eliminazione; l'intestino può contribuire al loro ricircolo. La fisiologia endocrina non è quindi confinata alle gonadi.

Anche SHBG modifica il significato dei valori totali. Una variazione di SHBG legata a età, tiroide, fegato, insulina o terapia estrogenica può cambiare la quota biologicamente disponibile di testosterone senza un'analogia variazione del testosterone totale. Questo principio è particolarmente importante nella valutazione del maschio e nella valutazione androgenica della donna.

Gli ormoni non sono interruttori

La risposta biologica raramente segue una logica binaria. Molti ormoni mostrano relazioni dose-risposta non lineari, effetti diversi nei differenti tessuti e interazioni con altri segnali. L'estradiolo può influenzare osso, endotelio e cervello attraverso recettori e vie intracellulari differenti. Il testosterone può agire direttamente attraverso il recettore androgenico oppure dopo conversione in estradiolo.

Questa complessità impone prudenza quando si tenta di ottimizzare un singolo valore di laboratorio. Il numero desiderabile non è necessariamente quello tipico di un adulto giovane. L'obiettivo clinico deve rimanere la funzione della persona, insieme alla riduzione dei sintomi e dei rischi documentati.



La transizione ormonale come rete: asse endocrino e principali sistemi bersaglio.



Schema — L'asse riproduttivo come circuito di feedback

Passaggio	Decisione
1. Ipotalamo	GnRH pulsatile → ipofisi
2. Ipofisi	LH e FSH → gonadi
3. Gonadi	Estrogeni/progesterone o testosterone + inhibine
4. Feedback	Gli steroidi e le inhibine modulano ipotalamo e ipofisi
5. Terreno	Sonno, energia, malattie e farmaci possono modificare il circuito

Capitolo 3 — Ormoni e tempo biologico

Sigle del capitolo: GH = growth hormone, ormone della crescita.

La secrezione endocrina possiede una dimensione temporale. Cortisolo, melatonina, insulina, ormone della crescita e ormoni sessuali interagiscono con il sistema circadiano. L'orario del sonno, l'esposizione alla luce, il momento dei pasti e dell'attività fisica contribuiscono quindi al terreno nel quale la transizione ormonale viene vissuta.

Con l'età si modifica anche la capacità di recuperare dopo uno stressor. Questa riduzione della resilienza non coincide necessariamente con una malattia; rende più evidente il peso di sedentarietà, deprivazione di sonno, perdita di massa muscolare e alimentazione disallineata dai ritmi circadiani. Una medicina della transizione ormonale dovrebbe quindi considerare sia la quantità del segnale ormonale sia il momento e il contesto biologico nel quale quel segnale agisce.

Il sistema endocrino segue il tempo

Cortisolo, melatonina, insulina, GH e diversi segnali gonadici presentano ritmi giornalieri o pulsazioni. Il momento del prelievo diventa quindi parte dell'esame. Il testosterone maschile, a esempio, viene valutato preferibilmente al mattino e in condizioni standardizzate perché la concentrazione varia nelle ore della giornata e risente del sonno, dell'alimentazione e delle malattie acute.

La menopausa non elimina la cronobiologia. L'assenza del ciclo ovarico riduce una fonte di ritmicità mensile, mentre restano attivi gli orologi circadiani centrali e periferici. Luce, orario dei pasti, attività fisica e sonno continuano a modulare metabolismo e segnali neuroendocrini.

Sonno ed endocrinologia

Il sonno insufficiente modifica la risposta insulinica, aumenta la fame, riduce il recupero neuromuscolare e altera la percezione dello stress. Le vampate notturne possono frammentare il sonno e la frammentazione del sonno può a sua volta amplificare stanchezza, irritabilità e desiderio di alimenti ad alta densità energetica. Si crea così un circuito nel quale il sintomo iniziale acquisisce conseguenze metaboliche indirette.

Nel maschio la deprivazione cronica di sonno e l'apnea ostruttiva possono associarsi a valori di testosterone più bassi. La valutazione endocrina deve quindi considerare la qualità del sonno prima di interpretare una riduzione ormonale come prova autonoma di insufficienza gonadica.

Crononutrizione e movimento

L'organismo gestisce in modo diverso gli stessi nutrienti nelle diverse fasi della giornata. La sensibilità insulinica tende a essere migliore nella parte diurna, mentre pasti abbondanti e tardivi possono peggiorare glicemia e sonno in soggetti predisposti. Una distribuzione alimentare coerente con il ritmo sonno-veglia può sostenere il controllo metabolico senza trasformarsi in una rigida prescrizione uguale per tutti.

Anche l'esercizio ha una componente temporale. La scelta dell'orario deve considerare aderenza, qualità del sonno, terapia farmacologica, alimentazione e risposta individuale. Il punto importante non consiste nel trovare un'ora universale: consiste nell'usare la regolarità quotidiana come segnale biologico coerente.



PARTE II — DALLA PERIMENOPAUSA ALLA MENOPAUSA

La menopausa non compare in un giorno. La fase che la precede può durare anni e può essere caratterizzata da oscillazioni endocrine molto più ampie di quelle osservate dopo la cessazione definitiva della funzione ovarica. Questa parte ricostruisce il continuum riproduttivo femminile e spiega perché la perimenopausa richieda una lettura dinamica, non una fotografia di laboratorio.

Obiettivo della parte

La menopausa non compare in un giorno. La fase che la precede può durare anni e può essere caratterizzata da oscillazioni endocrine molto più ampie di quelle osservate dopo la cessazione definitiva della funzione ovarica. Questa parte ricostruisce il continuum riproduttivo femminile e spiega perché la perimenopausa richieda una lettura dinamica, non una fotografia di laboratorio.

Capitolo 4 — La vita riproduttiva femminile come continuum

Sigle del capitolo: AMH = Anti-Müllerian Hormone, ormone antimülleriano; FSH = follicle-stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante; STRAW+10 = Stages of Reproductive Aging Workshop +10; FMP = Final Menstrual Period, ultima mestruazione spontanea.

La funzione ovarica cambia molto prima dell'ultima mestruazione. La riduzione della riserva follicolare modifica progressivamente inibina B, AMH e risposta dell'asse ipofisario. Nelle fasi iniziali della transizione l'FSH può aumentare in modo intermittente mentre l'estradiolo conserva ampie oscillazioni; non esiste quindi un singolo profilo ormonale che rappresenti tutte le donne in perimenopausa.

La stadiazione STRAW+10 utilizza soprattutto le caratteristiche del ciclo mestruale e, come elementi di supporto, alcuni marcatori endocrini. Questo approccio è clinicamente utile perché ricorda che la perimenopausa è una transizione dinamica e non un interruttore che passa improvvisamente da "fertile" a "menopausa".

Fase	Caratteristica clinica prevalente	Aspetto endocrino tipico
Piena fase riproduttiva	Cicli regolari	Funzione follicolare relativamente stabile
Transizione iniziale	Variazione persistente della durata del ciclo	FSH più variabile; estradiolo oscillante
Transizione tardiva	Intervalli di amenorrea più lunghi	Maggiore instabilità follicolare
Postmenopausa	Amenorrea definitiva	Estradiolo basso, FSH stabilmente elevato

Dalla riserva ovarica alla transizione

Alla nascita l'ovaio possiede un patrimonio follicolare finito che si riduce progressivamente. Durante la vita riproduttiva FSH recluta i follicoli e la selezione di un follicolo dominante permette la produzione di estradiolo e l'ovulazione. Il corpo luteo produce poi progesterone. Quando il numero e la qualità dei follicoli residui diminuiscono, l'ovaio risponde in modo meno prevedibile ai segnali ipofisari.

La riduzione dell'inibina B può contribuire all'aumento iniziale di FSH prima che l'estradiolo diventi stabilmente basso. In questa fase l'estradiolo può essere normale o persino elevato in alcuni cicli. La perimenopausa non è quindi una semplice discesa lineare degli estrogeni.

STRAW+10 come linguaggio comune

Il sistema STRAW+10 descrive gli stadi dell'invecchiamento riproduttivo utilizzando soprattutto le caratteristiche del ciclo mestruale. La transizione precoce è caratterizzata da una maggiore variabilità della durata dei cicli; la transizione tardiva comprende intervalli di amenorrea più lunghi. La menopausa viene identificata retrospettivamente e apre la fase postmenopausale.

Questo schema non sostituisce la clinica, tuttavia offre un linguaggio utile per evitare definizioni vaghe. Permette inoltre di comprendere perché il significato dei sintomi e dei dosaggi ormonali cambi in relazione allo stadio della transizione.

AMH: utile; non per tutto

L'ormone antimülleriano riflette soprattutto il numero dei follicoli antrali e viene utilizzato in particolare nella medicina della riproduzione. Il suo valore diminuisce con l'età; non consente di prevedere con precisione il giorno o l'anno della menopausa per la singola donna. Nelle donne oltre i 45 anni con quadro clinico tipico non rappresenta un esame necessario per identificare la menopausa.

L'uso indiscriminato dell'AMH può creare un'illusione di precisione. Un biomarcatore può essere biologicamente interessante senza essere clinicamente decisivo per ogni domanda. Questa distinzione accompagnerà tutto il capitolo diagnostico.

STRAW+10: come leggere gli stadi

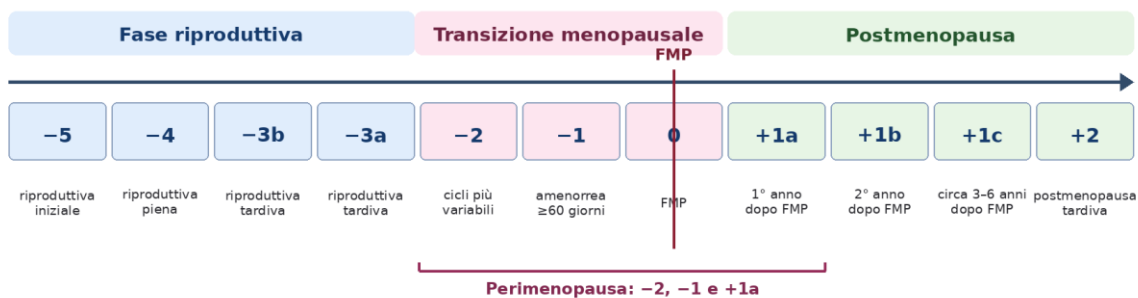
STRAW+10 prende come riferimento centrale la FMP (Final Menstrual Period), cioè l'ultima mestruazione spontanea, indicata come stadio 0. Gli stadi con numero negativo precedono la FMP e quelli positivi la seguono. Il sistema comprende gli stadi -5 e -4 della fase riproduttiva iniziale e piena, gli stadi -3b e -3a della fase riproduttiva tardiva, lo stadio -2 della transizione menopausale precoce e lo stadio -1 della transizione tardiva. Dopo la FMP seguono +1a, +1b e +1c nella postmenopausa precoce e +2 nella postmenopausa tardiva.

Il passaggio allo stadio -2 viene riconosciuto soprattutto quando compare una differenza persistente di almeno 7 giorni nella durata di cicli consecutivi, con ricorrenza entro 10 cicli. Lo stadio -1 è caratterizzato da episodi di amenorrea di almeno 60 giorni. La FMP può essere riconosciuta con certezza soltanto retrospettivamente dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea. In questa classificazione la perimenopausa comprende gli stadi -2 e -1 e il primo anno successivo alla FMP, cioè lo stadio +1a.

FSH, AMH, inhibina B e conta dei follicoli antrali hanno un ruolo di supporto. Nella transizione tardiva un FSH superiore a circa 25 UI/L è compatibile con lo stadio -1, tuttavia le oscillazioni possono essere ampie e un singolo dosaggio non permette di datare con precisione la menopausa. Il valore clinico di STRAW+10 consiste quindi nel leggere la transizione come un processo temporale fondato prima di tutto sul pattern mestruale, non come una sequenza determinata da un singolo valore ormonale.



STRAW+10: stadi dell'invecchiamento riproduttivo



FMP = Final Menstrual Period (ultima mestruazione spontanea). Il pattern mestruale è il criterio principale; i marcatori endocrini sono di supporto.

STRAW+10: continuum della fase riproduttiva, transizione menopausale e postmenopausa.

Capitolo 5 — Perimenopausa: la fase più sottovalutata

Sigle del capitolo: FSH = follicle-stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante.

La perimenopausa può essere più sintomatica della postmenopausa stabile, proprio perché il sistema endocrino è instabile. Cicli anovulatori o con fase luteale inadeguata riducono l'esposizione al progesterone, mentre l'estradiolo può alternare picchi elevati e cadute rapide. Questa dinamica può associarsi a mastodinia, cefalea, irritabilità, disturbi del sonno e irregolarità mestruali.

Attribuire ogni disturbo all'"estrogeno basso" è quindi una semplificazione. In una donna di 45-50 anni possono coesistere anemia da sanguinamento abbondante, disfunzione tiroidea, disturbi dell'umore, apnea del sonno o insulino-resistenza. La transizione menopausale può essere la cornice temporale; la diagnosi differenziale resta indispensabile.

Messaggio chiave

In perimenopausa la variabilità ormonale può essere clinicamente più importante del valore assoluto misurato in un singolo giorno.

Il problema delle oscillazioni

La perimenopausa può essere più instabile della postmenopausa perché il sistema ovarico non è ancora spento. Alcuni cicli conservano una produzione estrogenica importante, altri diventano anovulatori e altri ancora presentano fasi luteali brevi. Il progesterone può ridursi precocemente per la maggiore frequenza di anovulazione, mentre l'estradiolo oscilla in modo ampio.

Queste oscillazioni aiutano a comprendere sintomi apparentemente contraddittori. Una donna può riferire tensione mammaria, cefalea o sanguinamenti abbondanti in alcuni periodi e vampate o insonnia in altri. Il problema non è sempre la carenza assoluta di estrogeni; spesso conta la variabilità del segnale.

Sanguinamento e sicurezza

Le modificazioni del ciclo sono frequenti durante la perimenopausa; il sanguinamento anomalo non deve essere automaticamente attribuito agli ormoni. Durata molto prolungata, flusso eccessivo, sanguinamento intermestruale o sanguinamento dopo rapporti possono richiedere un inquadramento specifico. Età, fattori di rischio endometriale, anemia e terapia farmacologica orientano il percorso diagnostico.

Questa distinzione è importante perché la normalizzazione eccessiva può ritardare una diagnosi rilevante. La perimenopausa spiega molti cambiamenti, non li spiega tutti.

Sintomi che precedono l'ultima mestruazione

Vampate, disturbi del sonno, variazioni dell'umore, emicrania, palpitazioni e difficoltà cognitive possono comparire quando le mestruazioni sono ancora presenti. Alcuni sintomi derivano direttamente dalla variabilità neuroendocrina, altri vengono amplificati da stress, carico familiare,

cambiamenti professionali e qualità del sonno. La valutazione deve mantenere insieme biologia e contesto.

La terapia, quando serve, deve essere scelta in base al sintomo dominante e al profilo di rischio. La presenza di mestruazioni non esclude un trattamento della sintomatologia menopausale, mentre la possibilità di gravidanza può essere ancora presente e richiede una gestione contraccettiva separata.

Fertilità residua e contraccezione

La fertilità diminuisce durante la perimenopausa ma non scompare finché la menopausa non è confermata. La terapia ormonale della menopausa non è un contraccettivo: quando una gravidanza è ancora possibile serve quindi un metodo contraccettivo appropriato, scelto considerando età, fumo, emicrania, pressione e rischio trombotico. I contraccettivi ormonali possono inoltre modificare il sanguinamento e rendere meno immediata l'interpretazione del pattern mestruale e di alcuni dosaggi ormonali.

Perimenopausa e menopausa: differenze pratiche

Fase	Ciclo	Assetto ormonale	Messaggio clinico
Perimenopausa iniziale	Variazione della durata	Oscillazioni marcate; progesterone spesso meno regolare	La clinica vale più del singolo prelievo
Perimenopausa tardiva	Intervalli di amenorrea più lunghi	FSH più spesso elevato, estradiolo ancora variabile	I sintomi possono essere intensi e intermittenti
Postmenopausa	Amenorrea ≥ 12 mesi	Estradiolo stabilmente più basso; FSH più alto	Il nuovo assetto diventa relativamente stabile

Take home message

In perimenopausa il problema non è un semplice calo lineare degli estrogeni. Le oscillazioni endocrine, l'anovulazione e la progressiva perdita di regolarità del ciclo spiegano gran parte della variabilità clinica.

Capitolo 6 — Menopausa spontanea, chirurgica e insufficienza ovarica prematura

La menopausa spontanea segue l'esaurimento della funzione follicolare. La menopausa chirurgica, dopo ovariectomia bilaterale, comporta invece una caduta ormonale brusca e può produrre un quadro clinico diverso per intensità e velocità. L'insufficienza ovarica prematura, prima dei 40 anni, non deve essere trattata come una normale menopausa anticipata: implica conseguenze riproduttive, ossee, cardiovascolari e psicologiche che richiedono un percorso specialistico.

Anche una menopausa prima dei 45 anni merita una valutazione più attenta. L'età al momento della perdita della funzione ovarica modifica infatti la durata dell'esposizione alla carenza estrogenica e può cambiare il rapporto beneficio-rischio di alcuni interventi.

Tre condizioni da non confondere

La menopausa naturale deriva dall'esaurimento della funzione follicolare ovarica nel normale arco di età. La menopausa chirurgica compare dopo asportazione bilaterale delle ovaie e determina un calo improvviso degli steroidi ovarici. L'insufficienza ovarica prematura riguarda invece la perdita della funzione ovarica prima dei 40 anni e possiede implicazioni specifiche per fertilità, osso, apparato cardiovascolare e salute psicologica.

La velocità del cambiamento modifica l'esperienza clinica. Dopo ovariectomia bilaterale i sintomi possono essere più bruschi perché non esiste una lunga fase di adattamento. L'insufficienza ovarica prematura richiede inoltre un ragionamento diverso rispetto alla menopausa all'età media perché l'organismo viene esposto per molti anni a un ambiente ipoestrogenico anticipato.

Menopausa precoce e insufficienza ovarica prematura

La menopausa tra 40 e 44 anni viene spesso definita menopausa precoce, mentre sotto i 40 anni si parla di insufficienza ovarica prematura quando i criteri diagnostici sono soddisfatti. Le cause possono comprendere fattori genetici, autoimmuni, iatrogeni e forme senza causa identificabile. L'inquadramento può richiedere approfondimenti che non sono necessari nella menopausa tipica dopo i 45 anni.

In queste condizioni la terapia ormonale viene considerata anche con una logica di sostituzione dell'esposizione ormonale che fisiologicamente sarebbe ancora attesa, salvo controindicazioni. Il rapporto beneficio-rischio non coincide quindi con quello di una donna che inizia la terapia molti anni dopo una menopausa naturale.

La menopausa dopo trattamenti oncologici

Chemioterapia, radioterapia pelvica e terapie endocrine possono modificare o sopprimere la funzione ovarica. La gestione dei sintomi deve essere coordinata con gli specialisti che seguono la patologia di base. Il tipo di tumore, la sensibilità ormonale, il rischio di recidiva e le terapie in corso influenzano la scelta tra opzioni locali, sistemiche e non ormonali.



Il principio generale consiste nel non applicare automaticamente le regole della menopausa spontanea a un contesto oncologico. La personalizzazione, in questo caso, non è una preferenza editoriale; rappresenta un requisito di sicurezza.

Capitolo 7 — Vampate e termoregolazione

Sigle del capitolo: KNDy = neuroni che coesprimono kisspeptina, neurochinina B e dinorfina; NK3 = neurokinin 3 receptor, recettore 3 della neurochinina; NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

Le vampate non sono semplicemente “calore da carenza di estrogeni”. La riduzione del segnale estrogenico modifica i circuiti ipotalamici coinvolti nella termoregolazione, compresi i neuroni KNDy, che esprimono kisspeptina, neurochinina B e dinorfina. La zona termoneutrale si restringe: piccole variazioni della temperatura interna possono attivare vasodilatazione cutanea e sudorazione.

Il modello spiega perché le vampate possano comparire improvvisamente, essere favorite da stress, alcol, ambienti caldi o sonno frammentato e poi ridursi nel tempo. Esso ha inoltre aperto la strada a terapie non ormonali che modulano specificamente la via della neurochinina, mostrando come la fisiopatologia possa guidare trattamenti più selettivi.

Passaggio	Meccanismo
Riduzione del segnale estrogenico	Modifica dei circuiti ipotalamici KNDy
Aumento del segnale neurochinina B	Instabilità del centro termoregolatore
Riduzione della zona termoneutrale	Piccole variazioni attivano risposte di dispersione del calore
Risposta periferica	Vasodilatazione, sudorazione, percezione intensa di calore

Il circuito KNDy

La termoregolazione ipotalamica dipende da una rete di neuroni che integra temperatura, segnali autonomici e ormonali. I neuroni KNDy, chiamati così per la produzione di kisspeptina, neurochinina B e dinorfina, hanno assunto un ruolo centrale nella comprensione delle vampate. La riduzione del segnale estrogenico modifica l'attività di questa rete e può restringere la zona termoneutrale entro la quale piccole variazioni di temperatura non provocano risposte difensive.

Quando la soglia di dissipazione viene superata più facilmente, l'organismo attiva vasodilatazione cutanea e sudorazione. La temperatura corporea non deve necessariamente essere elevata: il problema riguarda il controllo del sistema e la soglia alla quale esso interpreta una variazione come significativa.

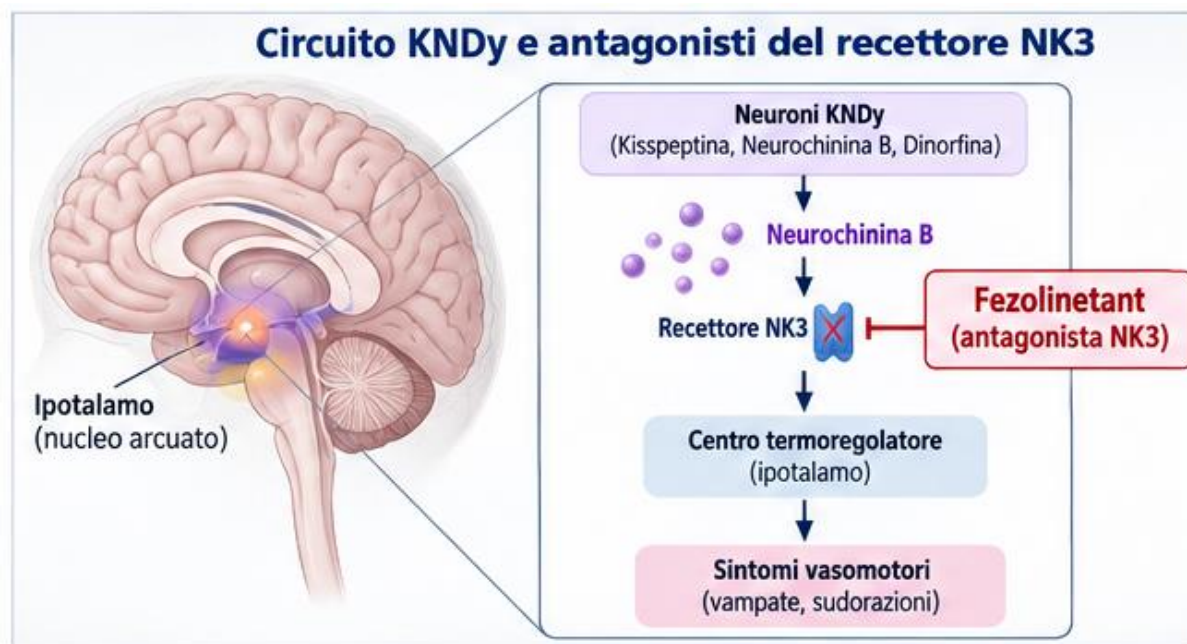
Vampate, sonno e sistema autonomo

Le vampate notturne possono produrre micro-risvegli e risvegli completi. La conseguenza non consiste soltanto nella stanchezza del mattino; la frammentazione del sonno modifica attenzione, appetito, sensibilità allo stress e capacità di allenamento. La percezione della gravità del sintomo dipende quindi sia dal numero di episodi sia dall'impatto che essi esercitano sulla vita quotidiana.

Palpitazioni e sensazioni di ansia possono accompagnare la vampata per l'attivazione autonoma. La loro presenza non esclude una valutazione cardiologica quando il quadro lo richiede. Il sintomo menopausale non deve diventare una spiegazione automatica di ogni palpitazione.

Neurochinina B e nuove terapie

La comprensione del circuito KNDy ha portato allo sviluppo di antagonisti del recettore NK3, tra cui fezolinetant. Il farmaco agisce sul circuito termoregolatore senza fornire estrogeni e rappresenta un'opzione non ormonale per sintomi vasomotori moderati o severi in specifici contesti. Nel 2026 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) lo ha raccomandato quando la terapia ormonale non è adatta.



circuito KNDy

L'arrivo di una terapia mirata a un circuito neuroendocrino mostra un principio più generale: comprendere il meccanismo permette di superare la falsa alternativa tra ormoni e assenza di trattamento. La scelta resta comunque clinica e deve considerare efficacia, controindicazioni, monitoraggio e preferenze della persona.

I fattori che modulano il sintomo

Alcol, fumo, obesità, ambienti caldi, pasti molto piccanti e stress possono aumentare la probabilità o la percezione delle vampate in alcune persone. L'effetto non è uniforme e l'eliminazione indiscriminata di alimenti o attività non è giustificata. Un diario dei sintomi può essere più utile di un elenco universale di divieti.

La riduzione del grasso viscerale, quando indicata, può migliorare la salute cardiometabolica e in alcuni casi ridurre la severità dei sintomi vasomotori. L'esercizio rimane fondamentale per la salute globale anche se, preso isolatamente, non rappresenta una terapia affidabile delle vampate in tutte le donne.

Schema — Dal calo estrogenico alla vampata

Passaggio	Decisione
Segnale 1	Riduzione del feedback estrogenico
Segnale 2	Modifica dell'attività del circuito KNDy/NK3
Segnale 3	Restringimento della zona termoneutrale
Risposta	Vasodilatazione + sudorazione per piccole variazioni termiche
Percezione	Vampata, talvolta seguita da brivido

Capitolo 8 — Sistema nervoso, sonno, umore e cognizione

Sigle del capitolo: GABA = gamma-aminobutyric acid, acido gamma-aminobutirrico, principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale.

Estrogeni e progesterone interagiscono con numerosi sistemi neurotrasmettitoriali. La transizione può modificare serotonina, dopamina, GABA, glutammato e neuroplasticità senza che ciò equivalga automaticamente a una patologia psichiatrica. Sonno disturbato, vampate notturne e stress psicosociale possono amplificare irritabilità, ansia e difficoltà cognitive.

Il cosiddetto brain fog della perimenopausa viene spesso descritto come difficoltà di attenzione, recupero delle parole e memoria di lavoro. La valutazione deve considerare la qualità del sonno, la depressione, l'ansia, i farmaci, la funzione tiroidea e le condizioni cardiometaboliche. La presenza di sintomi cognitivi nuovi, progressivi o marcati richiede comunque un inquadramento clinico indipendente dalla menopausa.

Estrogeni e reti cerebrali

Il cervello esprime recettori estrogenici in aree coinvolte in memoria, termoregolazione, sonno e risposta allo stress. La variazione degli estrogeni può modificare la plasticità sinaptica e l'interazione con sistemi serotonergici, dopaminergici e GABAergici. Il risultato clinico non è però determinato da un singolo neurotrasmettitore. Genetica, stress, storia psichiatrica e qualità del sonno contribuiscono in modo sostanziale.

La transizione menopausale può coincidere con una maggiore vulnerabilità a sintomi depressivi in alcune donne. Questo dato non significa che la menopausa causi automaticamente depressione. Una valutazione accurata deve distinguere sintomi transitori, disturbi del sonno, eventi di vita e un vero disturbo dell'umore che richiede un trattamento specifico.

Il cosiddetto brain fog

Molte donne descrivono difficoltà di concentrazione, recupero delle parole o memoria di lavoro. Questi disturbi sono spesso reali e possono essere amplificati da insonnia, vampate, ansia e sovraccarico. La presenza di un disturbo cognitivo soggettivo durante la perimenopausa non equivale a una malattia neurodegenerativa.

La valutazione clinica diventa importante quando il declino è progressivo, interferisce con l'autonomia oppure si associa ad altri segni neurologici. Correggere sonno, anemia, disfunzioni tiroidee, deficit nutrizionali o farmaci sedativi può essere più utile di attribuire ogni difficoltà agli estrogeni.

Brain fog, demenza e terapia ormonale

Il brain fog della transizione menopausale non coincide con una demenza: tende a interessare soprattutto attenzione, memoria di lavoro e recupero delle parole, spesso in rapporto con sonno, vampate e stress. Un declino progressivo che compromette l'autonomia richiede invece un percorso

diagnostico indipendente. La terapia ormonale può essere indicata per altri motivi clinici ma non deve essere prescritta con l'obiettivo primario di prevenire la demenza o di 'potenziare' la cognizione in assenza di un'indicazione specifica.

Sonno: sintomo e amplificatore

La menopausa può peggiorare il sonno attraverso vampate, cambiamenti dell'umore e maggiore prevalenza di disturbi respiratori nel sonno con l'avanzare dell'età e del peso. L'insonnia cronica può persistere anche quando le vampate migliorano perché il cervello sviluppa associazioni e comportamenti che mantengono il problema.

La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia rappresenta un intervento con basi solide e può essere integrata con il trattamento dei sintomi vasomotori. Sedativi e integratori non dovrebbero sostituire l'identificazione delle cause principali.

PARTE III — INTESTINO, MICROBIOTA E SEROTONINA

L'intestino partecipa alla fisiologia endocrina attraverso mediatori, metabolismo degli steroidi, segnali nervosi, immunità e prodotti del microbiota. Questa parte approfondisce in modo particolare la serotonina periferica e la quota libera circolante, distinguendole nettamente dalla serotonina cerebrale. Il tema viene affrontato con prudenza perché la ricerca è promettente; molte applicazioni cliniche restano ancora in fase di definizione.

Obiettivo della parte

L'intestino partecipa alla fisiologia endocrina attraverso mediatori, metabolismo degli steroidi, segnali nervosi, immunità e prodotti del microbiota. Questa parte approfondisce in modo particolare la serotonina periferica e la quota libera circolante, distinguendole nettamente dalla serotonina cerebrale. Il tema viene affrontato con prudenza perché la ricerca è promettente; molte applicazioni cliniche restano ancora in fase di definizione.

Capitolo 9 — L'intestino come organo endocrino

Sigle del capitolo: GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; PYY = peptide YY, ormoni/peptidi enteroendocrini.

L'intestino non è soltanto un organo digestivo. Le cellule enteroendocrine e le cellule enterocromaffini producono mediatori capaci di influenzare motilità, secrezioni, metabolismo, immunità e segnali afferenti verso il sistema nervoso centrale. Il microbiota modifica a sua volta substrati alimentari, acidi biliari e metaboliti che partecipano a questa rete.

Durante la transizione ormonale, variazioni di motilità, composizione corporea, dieta, farmaci e livelli estrogenici possono modificare l'ecosistema intestinale. Le associazioni osservate non autorizzano però a ridurre sintomi complessi a una generica "disbiosi". Il microbiota è una componente del terreno biologico e deve essere interpretato insieme alla clinica.

Un sistema endocrino diffuso

L'epitelio intestinale contiene cellule capaci di percepire nutrienti, acidi biliari, metaboliti microbici e stimoli meccanici. Le cellule enteroendocrine rilasciano mediatori come GLP-1, GIP, PYY e colecistochinina; le cellule enterocromaffini producono una grande quota della serotonina periferica. Questi segnali influenzano digestione, motilità, sazietà, metabolismo e comunicazione con il sistema nervoso.

L'intestino deve quindi essere considerato un organo di regolazione. Questa definizione non autorizza però a spiegare ogni sintomo sistemico con una generica disbiosi. La fisiologia intestinale è uno dei nodi della rete e deve essere studiata con gli stessi criteri di prudenza usati per gli altri sistemi.

Barriera intestinale e immunità

La barriera intestinale separa il lume, ricco di antigeni e microrganismi, dal compartimento interno. Muco, giunzioni cellulari, immunoglobuline e cellule immunitarie collaborano per mantenere questo confine dinamico. Dieta, infezioni, farmaci, infiammazione e composizione del microbiota possono modificarne la funzione.

La menopausa è stata associata in alcuni studi a cambiamenti del microbiota e della permeabilità, tuttavia i risultati umani sono eterogenei. Una meta-analisi recente non ha rilevato differenze consistenti nella diversità alfa o nei grandi phyla tra gruppi ipoestrogenici ed eustrogenici. La ricerca deve quindi evitare conclusioni più forti dei dati disponibili.

Asse intestino-cervello

Il dialogo intestino-cervello utilizza vie nervose, endocrine, immunitarie e metaboliche. Il nervo vago trasporta segnali afferenti, mentre metaboliti come gli acidi grassi a corta catena possono influenzare cellule immunitarie e metabolismo. Il triptofano può essere indirizzato verso serotonina, chinurenine o metaboliti indolici con funzioni differenti.



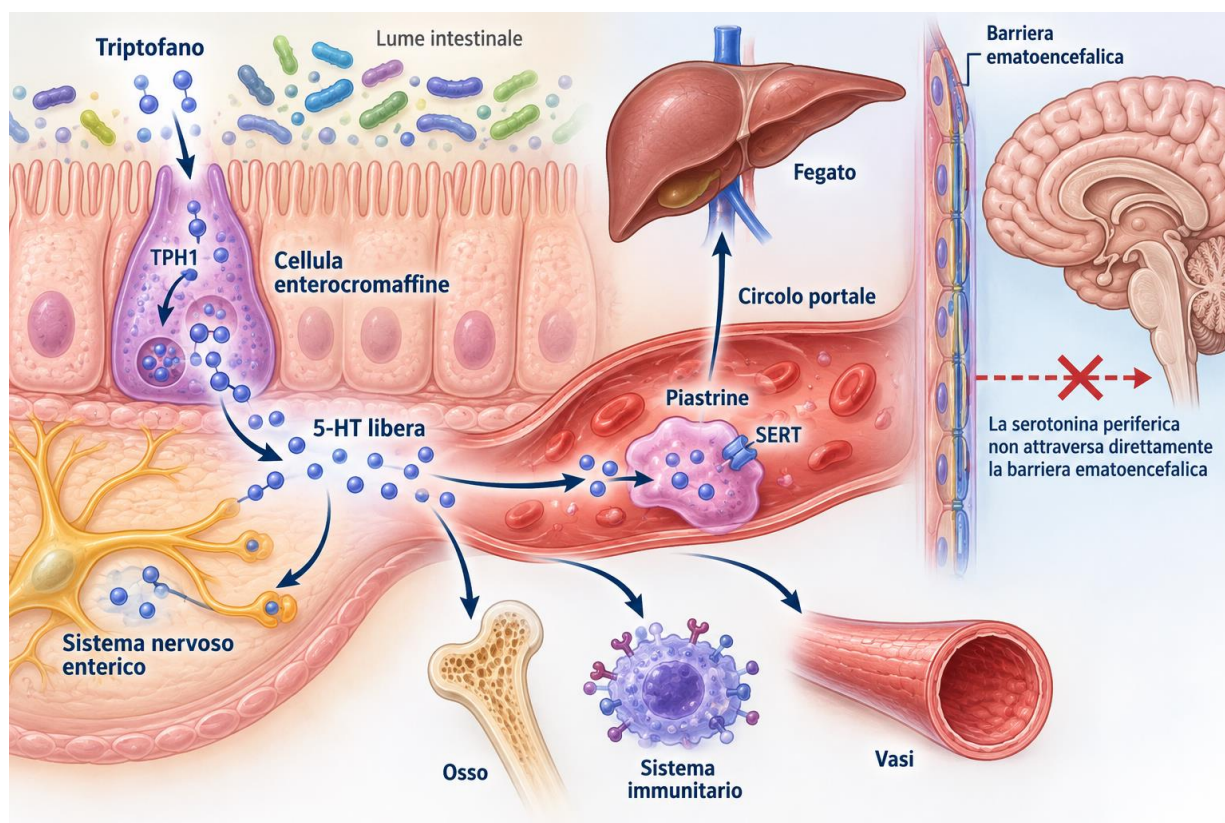
Questa rete spiega come l'intestino possa influenzare il sistema nervoso senza che la serotonina periferica debba attraversare direttamente la barriera ematoencefalica. La distinzione tra comunicazione indiretta e trasferimento diretto è fondamentale per evitare semplificazioni divulgative scorrette.

Capitolo 10 — Serotonina intestinale e serotonina libera

Sigle del capitolo: TPH1/TPH2 = triptofano-idrossilasi 1/2, enzimi della sintesi serotoninergica; SERT = serotonin transporter, trasportatore della serotonina; 5-HT = 5-idrossitriptamina, serotonina.

La maggior parte della serotonina dell'organismo è prodotta in periferia, soprattutto dalle cellule enterocromaffini intestinali tramite TPH1. Questa serotonina entra nello spazio extracellulare, agisce localmente e può essere captata dalle piastrine attraverso il trasportatore SERT. La quota libera, sebbene quantitativamente piccola e rapidamente regolata, rappresenta la frazione immediatamente disponibile per interagire con i recettori periferici.

È essenziale distinguere il compartimento periferico da quello centrale. La serotonina periferica non attraversa direttamente la barriera ematoencefalica in quantità fisiologicamente significative. L'intestino può tuttavia influenzare il cervello attraverso vie vagali, immunitarie e metaboliche, nonché attraverso il metabolismo del triptofano e la produzione di metaboliti microbici. Dire che "la serotonina intestinale va al cervello" è quindi scorretto.



Serotonina periferica: produzione intestinale, quota libera, captazione piastrinica e separazione dal compartimento centrale.

Punto fondamentale

Serotonina intestinale e serotonina cerebrale appartengono a compartimenti funzionalmente distinti. L'asse intestino-cervello è reale; non coincide con il passaggio diretto della 5-HT periferica nel cervello.

Dove nasce la serotonina periferica

La maggior parte della serotonina dell'organismo viene sintetizzata nel tratto gastrointestinale. Le cellule enterocromaffini utilizzano l'enzima triptofano-idrossilasi 1, TPH1, per avviare la conversione del triptofano in 5-idrossitriptofano e successivamente in 5-idrossitriptamina, ossia serotonina. I neuroni serotoninergici centrali utilizzano invece soprattutto TPH2. Questa separazione biochimica riflette due compartimenti funzionali distinti.

La serotonina liberata dal versante basolaterale delle cellule enterocromaffini agisce localmente sul sistema nervoso enterico, sulle cellule immunitarie e sulla motilità. Una quota entra nel circolo e viene rapidamente captata dalle piastrine attraverso SERT. Le piastrine non sintetizzano quantità rilevanti di serotonina; la accumulano e la rilasciano quando vengono attivate.

Che cosa significa serotonina libera

Nel sangue la quasi totalità della serotonina circolante si trova all'interno delle piastrine. La quota presente nel plasma povero di piastrine è molto più piccola e viene spesso definita serotonina libera o serotoninemia plasmatica libera. Questa quota è biologicamente interessante perché è immediatamente disponibile per interagire con i recettori periferici, tuttavia la sua misurazione è tecnicamente difficile.

La preparazione del campione può contaminare il plasma con serotonina rilasciata dalle piastrine. La letteratura ha infatti riportato intervalli molto discordanti. Per questo motivo la serotonina plasmatica libera non rappresenta oggi un esame routinario per inquadrare i sintomi della menopausa. Il concetto fisiologico è importante; l'applicazione diagnostica resta limitata.

Periferia e cervello sono due compartimenti

La serotonina periferica non attraversa la barriera ematoencefalica in quantità fisiologicamente significative. Il cervello sintetizza localmente la propria serotonina a partire dal triptofano che raggiunge il sistema nervoso centrale. L'intestino può influenzare questa disponibilità attraverso il metabolismo del triptofano, il rapporto con gli altri grandi aminoacidi neutri e i segnali metabolici che modificano l'asse intestino-cervello.

La frase secondo cui il buon umore dipenderebbe direttamente dalla serotonina prodotta nell'intestino confonde due livelli diversi. Il microbiota e l'intestino possono modulare il cervello; il passaggio avviene attraverso più vie e non attraverso il semplice ingresso della 5-HT periferica nel sistema nervoso centrale.

Serotonina, osso e metabolismo

La serotonina periferica possiede recettori in molti tessuti. Modelli sperimentali indicano che la serotonina di origine intestinale può ridurre la proliferazione degli osteoblasti in determinati contesti, mentre la serotonina centrale può esercitare effetti scheletrici differenti attraverso il sistema simpatico. La fisiologia dell'osso non può quindi essere descritta parlando genericamente di serotonina come se esistesse un solo compartimento.

Sono stati descritti ruoli periferici anche nella regolazione della glicemia, del tessuto adiposo, della funzione vascolare e della risposta immunitaria. Gran parte delle evidenze meccanicistiche deriva tuttavia da modelli animali o sperimentali. Nel volume questi dati vengono utilizzati per comprendere la rete fisiologica, non per proporre la misurazione o la manipolazione della serotonina libera come terapia standard della menopausa.

Microbiota e produzione di 5-HT

Metaboliti batterici possono stimolare la biosintesi di serotonina nelle cellule enterocromaffini. Questo dato collega microbiota, nutrienti e segnalazione periferica; la relazione non è unidirezionale. Motilità, dieta, acidi biliari e farmaci modificano a loro volta l'ecosistema intestinale. Il sistema si comporta come una rete con numerosi circuiti di retroazione.

La ricerca futura dovrà chiarire quali modificazioni abbiano un significato clinico nella perimenopausa e nella postmenopausa. Oggi è più corretto sostenere un microbiota resiliente attraverso alimentazione ricca di fibre tollerate, attività fisica e uso prudente dei farmaci quando possibile piuttosto che inseguire un ipotetico valore ideale di serotonina intestinale.

Serotonina: compartimenti da non confondere

Compartimento	Origine prevalente	Significato
Lume e mucosa intestinale	Cellule enterocromaffini, TPH1	Motilità, secrezione e segnali locali
5-HT libera nel plasma	Quota extracellulare molto piccola	Segnale periferico; misura tecnicamente delicata
Piastrine	Captazione tramite SERT	Grande serbatoio periferico, non sintesi autonoma
Sistema nervoso centrale	Neuroni serotoninergici, TPH2	Umore, sonno, circuiti centrali; compartimento separato

Messaggio chiave

La serotonina periferica e quella cerebrale appartengono a compartimenti distinti. La quota libera circolante è molto piccola, difficile da misurare e biologicamente diversa dalla serotonina contenuta nelle piastrine.

Capitolo 11 — Microbiota, estrogeni ed estroboloma

Sigle del capitolo: ERβ = estrogen receptor beta, recettore estrogenico beta.

Con il termine estroboloma si indica l'insieme di geni microbici intestinali capaci di metabolizzare gli estrogeni e di influenzarne il ricircolo enteroepatico. Le β-glucuronidasi batteriche possono deconiugare metaboliti estrogenici eliminati con la bile, rendendo possibile un riassorbimento intestinale. L'effetto dipende però dal contesto e non può essere tradotto in una semplice equazione "più β-glucuronidasi = più estrogeni buoni".

Dieta, fibra, farmaci, composizione del microbiota, funzionalità epatica e tempo di transito possono modificare questo circuito. Il concetto è importante perché mostra come il metabolismo degli estrogeni sia sistemico e non soltanto ovarico; tuttavia le applicazioni cliniche dei test commerciali dell'estroboloma sono ancora limitate e non sostituiscono la valutazione clinica.

Il ricircolo enteroepatico degli estrogeni

Il fegato trasforma una parte degli estrogeni attraverso glucuronazione e solfatazione. I metaboliti coniugati possono essere eliminati con la bile e raggiungere l'intestino. Enzimi prodotti da alcuni microrganismi possono rimuovere questi gruppi e rendere possibile il riassorbimento di una quota degli steroidi. Questo circuito partecipa alla disponibilità sistemica degli estrogeni.

Il termine estroboloma indica l'insieme dei geni microbici coinvolti nel metabolismo estrogenico. La definizione è utile perché sposta l'attenzione dalla presenza di una singola specie alla funzione metabolica complessiva della comunità intestinale.

Beta-glucuronidasi e sulfatasi

La beta-glucuronidasi microbica è stata studiata a lungo come principale enzima della deconiugazione degli estrogeni glucuronati. Dati più recenti richiamano l'attenzione anche sulle sulfatasi, perché l'estrone solfato rappresenta un importante serbatoio di estrogeni coniugati. La combinazione delle attività enzimatiche potrebbe spiegare meglio il ricircolo rispetto alla sola beta-glucuronidasi.

Questo sviluppo scientifico invita alla prudenza. Un test che misura un singolo enzima o una singola specie difficilmente descrive l'intero estroboloma. Anche farmaci di uso cronico possono modificare la composizione microbica e potenzialmente le attività di deconiugazione, mentre i dati clinici diretti nelle donne postmenopausali sono ancora limitati.

Il problema delle correlazioni

Studi osservazionali hanno descritto differenze del microbiota tra donne premenopausali e postmenopausali; i risultati non sono uniformi. Età, dieta, geografia, peso, farmaci e terapia ormonale possono confondere le associazioni. Le revisioni più recenti sottolineano che non esiste ancora una composizione microbica ideale della menopausa e che la causalità non è stata dimostrata per molti dei rapporti osservati.

Il microbiota resta un obiettivo interessante soprattutto perché può essere modificato attraverso abitudini con benefici generali. La strategia clinica più solida non consiste nel promettere un aumento degli estrogeni mediante un probiotico specifico; nel sostenere la funzione intestinale all'interno di un programma metabolico e nutrizionale più ampio.

Fitoestrogeni, microbiota ed equolo

Il microbiota contribuisce anche al metabolismo degli isoflavoni. La daidzeina può essere convertita in S-equolo da specifiche comunità batteriche; non tutte le persone possiedono questa capacità. L'equolo mostra una maggiore affinità relativa per ER β rispetto ad altri metaboliti e potrebbe contribuire alle differenze individuali nella risposta agli alimenti di soia.

La capacità di produrre equolo non trasforma però i fitoestrogeni in una terapia equivalente all'estradiolo. Il loro effetto clinico rimane più debole, variabile e dipendente dal contesto. Questo punto sarà ripreso nella parte dedicata alla modulazione non ormonale.

Schema — Ricircolo enteroepatico degli estrogeni

Passaggio	Decisione
Fegato	Coniugazione di estrogeni e passaggio nella bile
Intestino	Enzimi microbici possono deconiugare parte dei metaboliti
Riassorbimento	Una quota può rientrare nella circolazione
Eliminazione	La quota non riassorbita viene eliminata
Messaggio	L'estroboloma modula il metabolismo: non sostituisce la funzione ovarica

PARTE IV — CONSEGUENZE SISTEMICHE DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

Il calo della funzione ovarica interessa tessuti molto diversi perché i recettori per gli ormoni sessuali sono distribuiti in tutto l'organismo. La transizione può quindi modificare composizione corporea, muscolo, osso, vasi, apparato genitourinario, cute e risposta immunitaria. L'età, lo stile di vita e le patologie concomitanti restano determinanti e impediscono di attribuire ogni cambiamento alla sola menopausa.

Obiettivo della parte

Il calo della funzione ovarica interessa tessuti molto diversi perché i recettori per gli ormoni sessuali sono distribuiti in tutto l'organismo. La transizione può quindi modificare composizione corporea, muscolo, osso, vasi, apparato genitourinario, cute e risposta immunitaria. L'età, lo stile di vita e le patologie concomitanti restano determinanti e impediscono di attribuire ogni cambiamento alla sola menopausa.

Capitolo 12 — Metabolismo e composizione corporea

Sigle del capitolo: BMI = Body Mass Index, indice di massa corporea; BIA = Bioelectrical Impedance Analysis, analisi dell'impedenza bioelettrica.

Con l'età aumenta la tendenza a perdere massa magra e ad accumulare grasso viscerale. La menopausa può accentuare la redistribuzione adiposa verso il compartimento addominale, indipendentemente dal semplice aumento di peso. Questo cambiamento ha rilievo perché il tessuto adiposo viscerale è metabolicamente attivo e si associa più strettamente a insulino-resistenza, dislipidemia e infiammazione di basso grado.

La bilancia non descrive quindi l'intero fenomeno. Circonferenza vita, composizione corporea, forza e livello di attività fisica possono fornire informazioni complementari. La strategia più efficace non consiste in una restrizione calorica aggressiva che riduca ulteriormente la massa muscolare; in una combinazione di alimentazione adeguata, proteine sufficienti e allenamento di forza.

Il grasso cambia sede prima ancora del peso

La transizione menopausale si associa spesso a una maggiore tendenza all'accumulo di grasso addominale e viscerale. Il peso corporeo può aumentare, rimanere stabile oppure perfino diminuire mentre la composizione cambia. Per questo motivo la sola bilancia può nascondere la perdita di massa magra accompagnata da un aumento della massa grassa.

Il tessuto adiposo viscerale possiede un'attività endocrina e immunometabolica rilevante. Un suo eccesso si associa a maggiore insulino-resistenza, aumento dei trigliceridi, riduzione della flessibilità metabolica e produzione di segnali proinfiammatori. La circonferenza vita e la composizione corporea possono quindi aggiungere informazioni utili al BMI.

Insulina, fegato e muscolo

La sensibilità insulinica dipende in larga misura dal muscolo scheletrico, dal fegato e dal tessuto adiposo. Quando la massa muscolare diminuisce e l'attività fisica si riduce, il principale serbatoio per l'utilizzo del glucosio perde efficienza. Un aumento del grasso ectopico (ossia in una sede diversa da quella normale) nel fegato e nel muscolo può aggravare ulteriormente il quadro.

Il fenomeno non è inevitabile. Allenamento di forza, attività aerobica, distribuzione adeguata delle proteine e controllo dell'eccesso energetico possono preservare o migliorare la sensibilità insulinica anche dopo la menopausa.

La bilancia non basta

Una valutazione utile può comprendere circonferenza vita, pressione, profilo lipidico, glicemia, HbA1c e, in casi selezionati, insulina e indici di insulino-resistenza. BIA o metodiche più accurate di composizione corporea possono aiutare a monitorare il rapporto tra massa magra e massa grassa, purché vengano interpretate con protocolli standardizzati.



L'obiettivo non dovrebbe essere ottenere il peso minimo. Una perdita di peso rapida ottenuta attraverso restrizione calorica severa può ridurre anche la massa muscolare e peggiorare la capacità funzionale. La ricomposizione corporea richiede un equilibrio tra deficit energetico, proteine, esercizio e recupero.

Capitolo 13 — Muscolo, forza e sarcopenia

Il muscolo è un organo metabolico ed endocrino. La perdita di massa e forza riduce la capacità di utilizzare glucosio, aumenta la vulnerabilità alle cadute e indebolisce lo stimolo meccanico sull'osso. La transizione menopausale può quindi rendere più evidente un problema che dipende anche dall'età, dalla sedentarietà e dall'insufficiente apporto proteico.

La forza rappresenta spesso un indicatore funzionale più utile della sola massa muscolare. L'allenamento contro resistenza, progressivamente adattato alla persona, è una delle strategie con il rapporto beneficio-rischio più favorevole. La creatina può essere considerata in contesti selezionati, soprattutto quando l'obiettivo è sostenere forza e capacità di allenamento; non sostituisce il programma motorio.

Massa, forza e qualità muscolare

La sarcopenia non coincide con la semplice riduzione della massa muscolare. Le definizioni moderne attribuiscono un ruolo centrale alla forza e alla performance fisica perché il muscolo può perdere qualità prima che la riduzione della massa diventi evidente. Il dinamometro per la forza di presa, la velocità del cammino e test funzionali possono offrire informazioni concrete.

La menopausa si inserisce nel processo di invecchiamento muscolare; non ne rappresenta l'unica causa. Sedentarietà, insufficiente apporto proteico, malattie croniche, deficit di vitamina D, farmaci e deprivazione di sonno contribuiscono alla traiettoria.

Il muscolo come organo endocrino

La contrazione muscolare produce miochine e modifica il metabolismo sistemico. Il muscolo attivo migliora l'utilizzo del glucosio, sostiene l'ossidazione dei grassi e comunica con osso, tessuto adiposo e sistema immunitario. La sua funzione va quindi oltre il movimento.

Questa prospettiva spiega perché l'esercizio di forza sia centrale nella medicina della transizione ormonale. Preservare muscolo significa proteggere contemporaneamente autonomia, metabolismo, osso e rischio di caduta.

Proteine e stimolo meccanico

La sintesi proteica muscolare richiede aminoacidi e un adeguato stimolo meccanico. Una quantità proteica elevata senza esercizio non produce gli stessi effetti di un programma contro resistenza; allo stesso modo l'allenamento perde efficacia quando l'apporto proteico o energetico è insufficiente. La distribuzione delle proteine nei pasti può aiutare a raggiungere più volte la soglia di stimolo della sintesi proteica.

La dose ottimale dipende da peso, funzione renale, livello di attività e obiettivi. Nelle persone anziane o in deficit energetico il fabbisogno può essere superiore alla quantità minima necessaria per evitare una carenza.



Creatina e menopausa

La creatina aumenta le riserve di fosfocreatina e può sostenere la capacità di allenamento ad alta intensità. Le evidenze negli adulti più anziani indicano un possibile beneficio aggiuntivo su forza e massa magra quando viene associata all'allenamento di resistenza. Il suo impiego deve comunque essere inserito in un programma motorio e nutrizionale coerente.

La creatina non sostituisce la progressione del carico, il sonno o l'apporto proteico. In presenza di patologie renali o condizioni cliniche complesse la valutazione deve essere individuale.

Capitolo 14 — Osso e osteoporosi

Sigle del capitolo: RANK = receptor activator of nuclear factor κ B; RANKL = RANK ligand; OPG = osteoprotegerina; PTH = parathyroid hormone, ormone paratiroideo; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry, densitometria ossea a doppia energia.

La perdita estrogenica accelera il rimodellamento osseo e favorisce uno sbilanciamento tra riassorbimento e formazione. Il sistema RANK/RANKL/OPG, l'attività degli osteoclasti, la disponibilità di calcio, vitamina D, PTH e lo stimolo meccanico contribuiscono al risultato finale. L'osteoporosi non è quindi una semplice "carenza di calcio".

Il rischio di frattura dipende da densità minerale, microarchitettura, età, storia di fratture, farmaci, cadute, forza muscolare e altre condizioni cliniche. La DXA è importante; deve essere interpretata nel quadro complessivo. Nutrizione, esercizio con carico e prevenzione delle cadute costituiscono la base; quando il rischio è elevato, la terapia farmacologica specifica può essere necessaria e non dovrebbe essere sostituita da integratori.

Il rimodellamento accelera

Gli estrogeni limitano l'attività osteoclastica e partecipano alla regolazione del sistema RANK-RANKL-OPG. Quando il segnale estrogenico si riduce, il turnover osseo aumenta e il riassorbimento può superare la capacità di formazione. La perdita è spesso più rapida nei primi anni dopo la menopausa, mentre in seguito prosegue a una velocità influenzata da età, attività fisica, nutrizione e altre condizioni.

L'osso non perde soltanto minerale. Cambiano microarchitettura, porosità corticale, qualità della matrice e distribuzione delle trabecole. Per questo motivo la densità minerale è importante; non esaurisce il concetto di resistenza scheletrica.

Il sistema muscolo-osso

Il carico meccanico prodotto dal movimento e dalla contrazione muscolare viene percepito dagli osteociti. Queste cellule trasformano lo stimolo fisico in segnali che regolano osteoblasti e osteoclasti. L'immobilità riduce il segnale osteogenico, mentre esercizi contro resistenza e attività con impatto adeguato possono sostenerlo.

La forza muscolare protegge anche attraverso la prevenzione delle cadute. Una persona con densità moderatamente ridotta e buona funzione può possedere un profilo di rischio diverso da una persona con debolezza, instabilità e precedenti cadute. La prevenzione della frattura richiede quindi una visione più ampia della sola DXA.

Calcio, vitamina D e matrice

Il calcio è indispensabile per la mineralizzazione; l'osso è un materiale composito. Il collagene di tipo I fornisce una matrice organica che deve essere sintetizzata e organizzata correttamente prima della deposizione minerale. Proteine, vitamina C, magnesio, vitamina D e vitamina K partecipano a processi differenti e nessun nutriente può essere considerato isolatamente.



La supplementazione deve partire dalla dieta, dagli esami e dal rischio individuale. Dosi elevate di calcio senza indicazione non correggono la meccano-trasduzione, la perdita muscolare o un eccesso di rimodellamento. Quando il rischio di frattura è elevato, la terapia farmacologica specifica può essere necessaria e deve essere affiancata, non sostituita, dagli interventi sul terreno biologico.

Dal volume Osteoporosi a questo libro

Nel volume dedicato all'osteoporosi la fragilità scheletrica viene interpretata come il risultato di una rete che comprende sistema endocrino, immunità, intestino, muscolo, matrice extracellulare e metabolismo energetico. La menopausa rappresenta uno dei momenti nei quali questa rete cambia più rapidamente, soprattutto per la perdita del segnale estrogenico.

Questo libro riprende quel modello e lo inserisce in una prospettiva più ampia. L'obiettivo non consiste soltanto nel prevenire la perdita ossea; occorre preservare la funzione dell'intero sistema che carica, nutre, ripara e protegge lo scheletro.

Capitolo 15 — Apparato cardiovascolare

Sigle del capitolo: LDL = low-density lipoprotein; ApoB = apolipoproteina B; Lp(a) = lipoproteina(a).

Dopo la menopausa aumentano progressivamente pressione arteriosa, rigidità vascolare e prevalenza di fattori di rischio cardiometabolici. Parte del cambiamento dipende dall'età e parte dal nuovo contesto endocrino. L'endotelio, il metabolismo lipidico, la distribuzione del grasso e la sensibilità insulinica partecipano allo stesso quadro.

La terapia ormonale non deve essere prescritta con l'obiettivo primario di prevenire la malattia cardiovascolare. Il profilo di rischio cardiovascolare resta però centrale nella scelta della terapia, della via di somministrazione e del momento di inizio. Pressione, fumo, glicemia, ApoB, Lp(a), attività fisica e composizione corporea meritano una valutazione strutturata.

Il rischio non cambia in un solo giorno

La menopausa si associa a una progressiva modifica del profilo cardiovascolare; il rischio assoluto dipende soprattutto dall'età e dai fattori già presenti. Pressione arteriosa, fumo, diabete, ApoB, Lp(a), funzione renale, obesità viscerale e storia familiare contribuiscono in modo rilevante. La transizione ormonale può modificare alcune di queste variabili senza diventare l'unica causa.

La prevenzione deve quindi iniziare dalla misura del rischio reale. La presenza di vampate non permette di dedurre il rischio cardiovascolare, e l'assenza di sintomi menopausali non garantisce un profilo favorevole.

Endotelio, lipidi e distribuzione del grasso

Gli estrogeni influenzano la funzione endoteliale e il metabolismo lipidico. Dopo la menopausa possono aumentare LDL e ApoB, mentre la ridistribuzione del grasso verso il compartimento viscerale può peggiorare trigliceridi e sensibilità insulinica. Il quadro varia però ampiamente tra individui e risente della dieta e dell'attività fisica.

Il monitoraggio non dovrebbe limitarsi al colesterolo totale. ApoB fornisce una stima del numero delle particelle aterogene e Lp(a), determinata soprattutto geneticamente, può identificare un rischio non evidente dal profilo lipidico standard.

Terapia ormonale e cuore

La terapia ormonale non viene prescritta con l'obiettivo primario di prevenire infarto o ictus. Nelle donne sintomatiche più giovani di 60 anni o entro circa dieci anni dall'inizio della menopausa, in assenza di controindicazioni, il rapporto beneficio-rischio può essere favorevole per il trattamento dei sintomi e la prevenzione della perdita ossea. L'inizio tardivo presenta invece un profilo di rischio diverso.



La via di somministrazione e il tipo di progestogeno influenzano alcuni esiti. La scelta deve quindi considerare rischio tromboembolico, emicrania, pressione, metabolismo e storia personale. La parola 'ormone' non identifica un'unica esposizione farmacologica.

Capitolo 16 — Apparato genitourinario e sessualità

Sigle del capitolo: GSM = genitourinary syndrome of menopause, sindrome genitourinaria della menopausa; HIFEM = High-Intensity Focused Electromagnetic, stimolazione elettromagnetica focalizzata ad alta intensità.

La sindrome genitourinaria della menopausa comprende secchezza, bruciore, dispareunia, alterazioni urinarie e cambiamenti dei tessuti vulvovaginali. A differenza delle vampate, questi disturbi tendono spesso a persistere o peggiorare senza trattamento. La terapia locale può essere molto efficace e presenta un profilo diverso dalla terapia sistemica.

La sessualità non dipende da un singolo ormone. Desiderio, eccitazione e soddisfazione sono influenzati da relazione, dolore, sonno, farmaci, immagine corporea, stress e salute generale. Il testosterone ha indicazioni specifiche e non deve essere proposto come tonico universale per la libido femminile.

La sindrome genitourinaria della menopausa

La riduzione del segnale estrogenico interessa vulva, vagina, uretra e vescica. L'epitelio vaginale tende ad assottigliarsi, la lubrificazione può diminuire e il pH può aumentare. Questi cambiamenti favoriscono secchezza, bruciore, prurito, dolore ai rapporti e, in alcune persone, sintomi urinari. L'insieme di queste manifestazioni viene definito sindrome genitourinaria della menopausa, o GSM.

La GSM si distingue dai sintomi vasomotori perché tende a persistere e può peggiorare nel tempo se non viene trattata. La valutazione deve escludere infezioni, dermatosi vulvari, dolore pelvico, patologie del pavimento pelvico e altre condizioni che possono produrre sintomi simili. Una diagnosi precisa evita di attribuire automaticamente ogni disturbo alla menopausa.

Microambiente vaginale e microbiota

Gli estrogeni favoriscono la maturazione dell'epitelio vaginale e la disponibilità di glicogeno. Questo ambiente sostiene una flora spesso dominata da lattobacilli e un pH acido. Dopo la menopausa il microambiente può cambiare e la diversità microbica può aumentare. Il rapporto tra microbiota vaginale, sintomi e rischio di infezioni urinarie è però complesso e non può essere ridotto alla semplice presenza o assenza di un singolo microrganismo.

Gli interventi devono partire dai sintomi e dall'esame clinico. Idratanti e lubrificanti possono essere utili nelle forme lievi; le terapie locali estrogeniche o altre opzioni farmacologiche possono essere considerate quando i disturbi persistono, con una valutazione individuale nelle persone che presentano condizioni oncologiche sensibili agli ormoni.

Sessualità: desiderio, eccitazione e dolore non sono la stessa cosa

La funzione sessuale dipende da una rete che comprende integrità dei tessuti genitali, sensibilità, perfusione, sistema nervoso, qualità della relazione, immagine corporea, sonno, farmaci, stress e stato di salute generale. Un calo del desiderio non deve quindi essere interpretato automaticamente come una carenza di testosterone.

Il dolore durante i rapporti può ridurre il desiderio in modo secondario. In questi casi correggere la secchezza, trattare un'eventuale ipertonia del pavimento pelvico e ridurre l'anticipazione del dolore può essere più importante di qualsiasi intervento androgenico. La valutazione sessuologica e quella ginecologica si completano quando il problema è complesso.

Il pavimento pelvico

Il pavimento pelvico partecipa a continenza, sostegno viscerale e funzione sessuale. Ipertono, ipotono, cicatrici, dolore e modificazioni connettivali possono contribuire ai sintomi. L'esercizio del pavimento pelvico deve essere personalizzato: rafforzare indiscriminatamente un muscolo già ipertonico può aumentare il dolore invece di ridurlo.

La fisioterapia del pavimento pelvico, basata su valutazione funzionale, esercizio mirato e tecniche manuali o strumentali appropriate, rappresenta un intervento consolidato in diversi disturbi pelvici. Tecnologie come HIFEM (High-Intensity Focused Electromagnetic, stimolazione elettromagnetica focalizzata ad alta intensità) possono essere considerate in contesti selezionati ma non devono essere presentate come equivalenti alla fisioterapia né come sue sostitute: il livello di evidenza dipende dall'indicazione, dal protocollo e dal confronto con i trattamenti standard.

Capitolo 17 — Cute, capelli, tessuto connettivo e matrice extracellulare

Sigle del capitolo: MEC = matrice extracellulare.

Estrogeni e androgeni influenzano collagene, idratazione cutanea, follicolo pilifero e turnover della matrice extracellulare. Con l'età e la menopausa la cute può diventare più sottile e secca, mentre la qualità dei capelli può cambiare. Queste manifestazioni hanno però cause multifattoriali, comprese genetica, tiroide, nutrizione, esposizione solare e farmaci.

Il tessuto connettivo non è un semplice materiale di sostegno. La matrice extracellulare integra segnali meccanici e biochimici. Per questo attività fisica, carico, recupero e stato metabolico contribuiscono alla qualità di tendini, fasce e tessuti, insieme al contesto ormonale.

Collagene, elasticità e idratazione

La cute e il tessuto connettivo esprimono recettori per gli estrogeni. La riduzione del segnale estrogenico può accompagnarsi a diminuzione del contenuto di collagene, alterazioni dell'idratazione e perdita progressiva di elasticità. L'età cronologica, l'esposizione solare, il fumo, la glicazione e lo stato nutrizionale esercitano però un'influenza almeno altrettanto importante.

La qualità del connettivo non dipende da una singola molecola. Fibroblasti, collagene, elastina, proteoglicani, acqua e matrice extracellulare formano un sistema dinamico sottoposto a continuo rimodellamento. Il movimento e le forze meccaniche partecipano a questo processo attraverso la meccanotrasduzione.

Tendini e fasce

Tendini e fasce devono trasmettere forze mantenendo al tempo stesso capacità di adattamento. Con l'età cambiano turnover del collagene, idratazione e proprietà meccaniche. La transizione menopausale può contribuire a questa evoluzione; sedentarietà e sovraccarichi improvvisi restano determinanti nella comparsa di molte tendinopatie.

Un programma di carico progressivo rappresenta uno dei principali strumenti per mantenere la competenza meccanica del tessuto. Il connettivo risponde lentamente; per questo motivo l'aumento della forza muscolare deve essere accompagnato da una progressione che consenta a tendini e inserzioni di adattarsi.

Capelli e annessi cutanei

La densità e il ciclo del capello dipendono da predisposizione genetica, androgeni, tiroide, stato marziale, stress e numerosi farmaci. Durante la menopausa alcune donne osservano una riduzione della densità centrale o un aumento della fragilità. Prima di attribuire il problema agli estrogeni è utile escludere cause frequenti come carenza di ferro, alterazioni tiroidee o alopecia androgenetica.

Anche in questo ambito la terapia deve seguire la diagnosi. Integratori generici per capelli non correggono una carenza di ferro non riconosciuta e dosi elevate di micronutrienti possono risultare inutili o perfino controproducenti.

La matrice extracellulare (MEC) come ambiente biologico

La matrice extracellulare non è un materiale inerte posto tra le cellule. Essa trasmette forze, lega acqua e fattori di crescita, contribuisce all'organizzazione tissutale e modifica il comportamento cellulare. Le variazioni endocrine interagiscono con questa rete senza controllarla da sole.

Questa prospettiva permette di collegare cute, osso, muscolo, fascia e vasi. La transizione ormonale diventa così un cambiamento di segnali inserito in un sistema meccanico e biochimico più ampio.

Capitolo 18 — Infiammazione, immunità e inflammaging

L'invecchiamento si associa spesso a un aumento dell'infiammazione cronica di basso grado, definita inflammaging. Il tessuto adiposo viscerale, la senescenza cellulare, il microbiota, la riduzione dell'attività fisica e le patologie croniche possono contribuire. La transizione menopausale può modificare alcuni di questi equilibri; non esiste un singolo marker capace di riassumere l'intero fenomeno.

La strategia integrata deve privilegiare le leve con maggiore evidenza: attività fisica, controllo del grasso viscerale, sonno, dieta ricca di alimenti poco processati e gestione delle patologie croniche. I nutraceutici possono avere un ruolo complementare; non devono diventare una scorciatoia rispetto ai determinanti principali.

Inflammaging: un tono infiammatorio che cambia con l'età

Con l'invecchiamento può aumentare un'attivazione infiammatoria cronica di basso grado definita inflammaging. Non si tratta di un'infiammazione acuta nascosta bensì di uno spostamento del tono immunitario influenzato da senescenza cellulare, adiposità viscerale, microbiota, inattività fisica e malattie croniche.

La menopausa può inserirsi in questa traiettoria perché gli estrogeni modulano numerose funzioni immunitarie e perché la composizione corporea tende a cambiare. Non è però corretto attribuire l'inflammaging alla sola perdita estrogenica.

Tessuto adiposo e immunometabolismo

Il grasso viscerale produce adipochine e citochine che dialogano con fegato, muscolo, endotelio e sistema immunitario. Quando aumenta, può contribuire a insulino-resistenza e infiammazione metabolica. La riduzione della massa muscolare accentua il problema perché diminuisce uno dei principali tessuti responsabili dell'utilizzo del glucosio.

L'esercizio fisico interviene su entrambi i lati del sistema: riduce il grasso viscerale e aumenta la capacità metabolica del muscolo. I suoi effetti antinfiammatori non richiedono necessariamente una grande perdita di peso.

Barriera intestinale e segnali immunitari

Il microbiota e la barriera intestinale partecipano alla regolazione immunitaria. Dieta povera di fibre, farmaci, infezioni, stress e altre condizioni possono modificare questa relazione. Il concetto di permeabilità intestinale deve tuttavia essere utilizzato con precisione: non ogni disturbo digestivo dimostra una barriera patologicamente permeabile e molti test commerciali non possiedono una validazione sufficiente per l'uso clinico generale.

La medicina del terreno può intervenire con strumenti a basso rischio e alta utilità generale: alimentazione ricca di vegetali tollerati, esercizio, sonno adeguato, riduzione del fumo e controllo del grasso viscerale. Gli interventi più specifici richiedono una diagnosi.

Inflammation non significa nemico

La risposta infiammatoria è indispensabile per difesa, riparazione e adattamento. L'obiettivo non consiste nell'azzerarla con una sequenza indefinita di sostanze 'antinfiammatorie'. Occorre ridurre le condizioni che mantengono il segnale attivo quando non serve.

Questa distinzione evita una deriva frequente nella medicina integrata: trasformare ogni sintomo in una presunta infiammazione sistemica e prescrivere protocolli complessi senza una misura del problema. Il terreno biologico deve essere osservato, non immaginato.

PARTE V — DIAGNOSI: MISURARE SENZA RIDURRE LA PERSONA A UN NUMERO

La diagnostica serve a rispondere a una domanda clinica. Un esame richiesto senza un quesito preciso può generare più confusione che conoscenza, soprattutto durante la perimenopausa quando gli ormoni oscillano rapidamente. Questa parte propone un metodo che parte dall'anamnesi, seleziona gli esami realmente utili e integra laboratorio, composizione corporea e valutazione del rischio.

Obiettivo della parte

La diagnostica serve a rispondere a una domanda clinica. Un esame richiesto senza un quesito preciso può generare più confusione che conoscenza, soprattutto durante la perimenopausa quando gli ormoni oscillano rapidamente. Questa parte propone un metodo che parte dall'anamnesi, seleziona gli esami realmente utili e integra laboratorio, composizione corporea e valutazione del rischio.

Capitolo 19 — La diagnosi della transizione menopausale

Sigle del capitolo: FSH = ormone follicolo-stimolante; AMH = ormone antimülleriano; NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

Nelle donne di età superiore a 45 anni con sintomi e andamento mestruale tipici, la diagnosi di perimenopausa o menopausa è spesso clinica. Il dosaggio sistematico di FSH non è necessario per confermare un processo biologico che, per sua natura, presenta oscillazioni marcate. Gli esami diventano più utili quando l'età è atipica, i sintomi non sono chiari o esiste una diagnosi differenziale rilevante.

La valutazione deve partire da anamnesi, caratteristiche del ciclo, intensità dei sintomi, farmaci, storia familiare e fattori di rischio. Sanguinamenti anomali, amenorrea precoce, galattorrea o segni di iperandrogenismo richiedono percorsi specifici e non dovrebbero essere automaticamente attribuiti alla transizione menopausale.

La diagnosi nasce dall'anamnesi

Nella donna sana di almeno 45 anni con sintomi tipici, la perimenopausa o la menopausa vengono generalmente identificate sulla base della storia clinica e delle modificazioni del ciclo. Le linee guida NICE aggiornate nel 2026 sconsigliano di utilizzare di routine AMH, inibine, estradiolo, conta follicolare antrale o volume ovarico per stabilire la menopausa in questa fascia d'età.

La data dell'ultima mestruazione, il ritmo dei cicli, i sintomi vasomotori, il sonno, i disturbi genitourinari, i farmaci e le condizioni concomitanti forniscono spesso più informazioni di un singolo dosaggio ormonale. La menopausa naturale viene definita retrospettivamente dopo dodici mesi consecutivi di amenorrea non spiegata da altre cause.

Quando il quadro merita un approfondimento

Età inferiore a 45 anni, amenorrea precoce, sanguinamenti anomali, galattorrea, sintomi tiroidei, perdita di peso non intenzionale, iperandrogenismo o segni neurologici modificano il ragionamento diagnostico. In queste situazioni gli esami devono rispondere a ipotesi specifiche e non a un generico desiderio di 'vedere gli ormoni'.

Nelle donne tra 40 e 45 anni con sintomi compatibili può essere utile il dosaggio dell'FSH. Sotto i 40 anni una sospetta insufficienza ovarica prematura richiede un percorso diagnostico dedicato, perché le conseguenze su osso, fertilità e rischio cardiovascolare rendono il problema diverso dalla menopausa all'età attesa.

Sanguinamento: un sintomo da non banalizzare

Durante la perimenopausa l'irregolarità mestruale è frequente; non ogni sanguinamento deve essere considerato fisiologico. Quantità molto elevate, sanguinamento intermestruale, anemia, persistenza di pattern insoliti o comparsa di sanguinamento dopo la menopausa richiedono una valutazione ginecologica.

La diagnostica può comprendere ecografia transvaginale, valutazione endometriale o altri accertamenti sulla base dell'età e dei fattori di rischio. La medicina del terreno non deve ritardare l'esclusione di una causa organica.

Costruire il fenotipo clinico

Una valutazione completa descrive almeno quattro dimensioni: sintomi, rischio futuro, funzione e priorità della persona. Due donne con lo stesso FSH possono avere bisogni opposti. Una può presentare vampate invalidanti con rischio metabolico basso; un'altra può essere asintomatica ma avere osteoporosi, ipertensione e forte adiposità viscerale.

Il fenotipo clinico permette di scegliere gli esami e le terapie in modo proporzionato. La diagnosi non deve quindi terminare con la parola menopausa; deve spiegare che cosa la transizione significa in quella specifica persona.

Fermati un attimo

Nella donna sana oltre 45 anni con un quadro tipico, richiedere più esami ormonali non rende automaticamente più precisa la diagnosi. La storia clinica rimane spesso lo strumento principale.

Schema — Diagnosi della transizione menopausale

Passaggio	Decisione
Donna ≥45 anni + sintomi tipici	Diagnosi prevalentemente clinica; evitare pannelli ormonali routinari
Età 40–45 anni + sospetto	FSH può essere utile se il risultato cambia il percorso
Età <40 anni + sospetto	Valutare insufficienza ovarica prematura con percorso dedicato
Sanguinamento anomalo/segni atipici	Studiare diagnosi differenziale
Terapia ormonale/contraccezione in corso	Interpretazione del ciclo e degli esami richiede cautela

Capitolo 20 — Gli esami ormonali nella donna

Sigle del capitolo: AMH = ormone antimülleriano; FSH = ormone follicolo-stimolante; LH = ormone luteinizzante; SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin; DHT = diidrotestosterone; DHEA-S = deidroepiandrosterone solfato; TSH = thyroid-stimulating hormone, ormone tireostimolante.

Esame	Che cosa informa	Quando è più utile	Limiti principali
FSH	Risposta ipofisaria alla riduzione della funzione ovarica	Quadri atipici, sospetta insufficienza ovarica precoce	Ampie oscillazioni in perimenopausa
Estradiolo	Esposizione estrogenica del momento	Contesti selezionati e diagnosi differenziale	Valore puntuale molto variabile
Progesterone	Attività luteale/ovulazione	Domande specifiche sul ciclo	Dipende fortemente dal timing
TSH	Funzione tiroidea	Sintomi compatibili o screening appropriato	Non è un marker di menopausa
Prolattina	Asse ipofisario	Amenorrea/galattorrea o sospetto clinico	Va interpretata con farmaci e stress
Testosterone/SHBG	Androgeni e quota disponibile	Iperandrogenismo o specifiche indicazioni sessuologiche	Metodica e valori bassi richiedono cautela

L'AMH riflette la riserva follicolare e ha grande utilità in medicina della riproduzione; non deve essere impiegato come test universale per "predire esattamente" l'età della menopausa in una singola donna. La precisione individuale non è sufficiente per questo uso clinico.

FSH e LH: utili quando rispondono a una domanda

FSH aumenta quando diminuisce il feedback ovarico. Durante la perimenopausa può oscillare molto e un singolo valore normale non esclude la transizione. Per questo motivo il dosaggio non è necessario per confermare la menopausa tipica nella maggior parte delle donne oltre 45 anni.

LH fornisce informazioni sull'asse ipotalamo-ipofisario; raramente aggiunge molto nella diagnosi routinaria della menopausa. FSH e LH diventano più importanti quando l'età è atipica o quando occorre distinguere insufficienza ovarica da cause centrali di amenorrea.

Estradiolo e progesterone

L'estradiolo può oscillare ampiamente nella perimenopausa. Un valore elevato non esclude una riserva ovarica in riduzione e un valore basso isolato non definisce da solo la menopausa. Il momento del ciclo, i contraccettivi e la terapia ormonale modificano ulteriormente l'interpretazione.

Il progesterone riflette soprattutto l'avvenuta ovulazione quando viene misurato nel momento appropriato del ciclo. Utilizzarlo come test generico di 'carenza progesteronica' senza conoscere fase e regolarità del ciclo porta facilmente a conclusioni improprie.

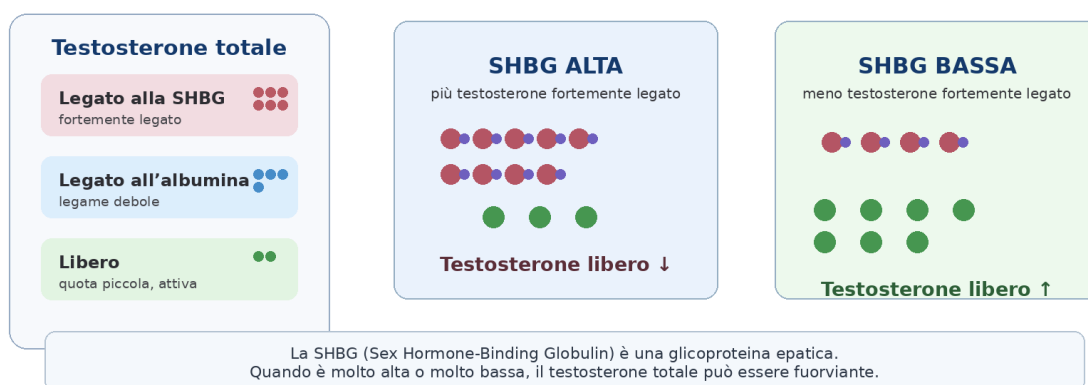
Androgeni e SHBG nella donna

La SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) è una glicoproteina prodotta soprattutto dal fegato che lega con elevata affinità testosterone e DHT e, in misura minore, estradiolo. La quota di testosterone fortemente legata alla SHBG è meno immediatamente disponibile per i tessuti; la frazione libera e

quella debolmente legata all'albumina rappresentano invece la componente maggiormente biodisponibile. Per questo motivo lo stesso testosterone totale può avere significati diversi in presenza di SHBG alta o bassa.

Una SHBG elevata può ridurre il testosterone libero anche quando il totale appare normale; una SHBG bassa può invece rendere il totale relativamente basso senza una riduzione proporzionale della quota libera. Gli estrogeni orali tendono ad aumentare la SHBG attraverso il primo passaggio epatico, mentre la via transdermica esercita in genere un effetto minore. Età, funzione tiroidea ed epatica, insulina e composizione corporea possono modificarne la concentrazione. Quando la SHBG è molto alta o molto bassa, il testosterone libero può essere stimato utilizzando testosterone totale, SHBG e albumina oppure misurato con metodiche adeguate. La SHBG va quindi interpretata come parte del contesto endocrino e metabolico, non come un valore isolato.

SHBG e disponibilità del testosterone



SHBG e disponibilità del testosterone: il valore totale non coincide sempre con la quota libera.

DHEA-S fornisce soprattutto informazioni sulla produzione androgenica surrenalica. Nessuno di questi dosaggi permette di diagnosticare da solo una 'carenza androgenica femminile' né giustifica automaticamente una terapia con testosterone.

Prolattina, tiroide e diagnosi differenziale

Prolattina e funzione tiroidea non sono esami obbligatori in ogni donna in menopausa. Diventano utili quando sintomi, alterazioni del ciclo o anamnesi suggeriscono una diagnosi differenziale. Un ipotiroidismo può contribuire a stanchezza, aumento di peso e disturbi dell'umore; un ipertiroidismo può produrre palpitazioni, sudorazione e perdita di peso.

Il principio è semplice: gli esami endocrini devono essere scelti sulla base di un'ipotesi. L'accumulo indiscriminato di dosaggi aumenta la probabilità di trovare variazioni marginali che non spiegano i sintomi.

Esami ormonali nella donna

Esame	Quando può servire	Limite principale
-------	--------------------	-------------------

FSH	Età 40–45 con sintomi; sospetta insufficienza ovarica precoce	Oscilla molto in perimenopausa
Estradiolo	Quesiti endocrinologici selezionati	Un valore isolato non definisce la fase
Progesterone	Documentare ovulazione nel momento corretto	Dipende strettamente dal giorno del ciclo
SHBG	Interpretare androgeni e condizioni metaboliche	Modificata da estrogeni orali, tiroide, fegato, insulina
Testosterone	Sospetto iperandrogenismo o percorso sessuologico selezionato	Richiede metodi sensibili alle basse concentrazioni
DHEA-S	Valutazione androgenica surrenalica selezionata	Non definisce una carenza da trattare
Prolattina	Amenorrea atipica, galattorrea, sospetto ipofisario	Non è screening universale

Capitolo 21 — Gli esami del terreno biologico

Sigle del capitolo: PTH = ormone paratiroideo; LDL-C = colesterolo trasportato dalle lipoproteine LDL; 25(OH)D = 25-idrossivitamina D, principale marker dello stato vitaminico D; HDL = high-density lipoprotein.

La valutazione metabolica e nutrizionale può essere più informativa di una lunga lista di ormoni. Emocromo e ferritina sono utili quando esistono perdite mestruali abbondanti; glicemia, HbA1c e profilo lipidico descrivono il rischio cardiometabolico; creatinina e transaminasi contribuiscono alla sicurezza terapeutica. Vitamina D, calcio, fosforo e PTH diventano rilevanti quando il problema osseo è centrale.

ApoB può affinare la stima del carico aterogeno mentre Lp(a), generalmente determinata geneticamente, può essere misurata almeno una volta nella vita adulta. B12, folati e omocisteina non sono test “della menopausa”; possono essere indicati sulla base della storia clinica, della dieta e dei farmaci.

Metabolismo glucidico

Glicemia e HbA1c permettono di riconoscere alterazioni persistenti del metabolismo glucidico. L'insulina a digiuno può aggiungere informazioni in casi selezionati, soprattutto quando si studia il terreno metabolico prima della comparsa di iperglicemia evidente. Non esiste però un singolo valore di insulina capace di descrivere l'intera sensibilità insulinica.

Circonferenza vita, pressione, trigliceridi, HDL e composizione corporea completano l'interpretazione. Un esame diventa più informativo quando viene inserito in una traiettoria nel tempo e collegato alla funzione.

Profilo cardiovascolare

Il profilo lipidico standard resta utile; ApoB può quantificare il numero complessivo delle particelle aterogene. Lp(a) è largamente determinata geneticamente e un dosaggio almeno una volta nella vita adulta può identificare un rischio non evidente da LDL-C. La decisione terapeutica dipende dal rischio cardiovascolare globale.

Pressione arteriosa, fumo, funzione renale e storia familiare non devono essere dimenticati. La menopausa rappresenta un momento opportuno per aggiornare la prevenzione cardiovascolare, non un motivo per attribuire il rischio a un solo ormone.

Emocromo, ferro e vitamine emopoietiche

Nella perimenopausa con mestruazioni abbondanti, emocromo e ferritina possono identificare una carenza di ferro anche prima di un'anemia marcata. Vitamina B12 e folati diventano utili in presenza di macrocytosi, diete restrittive, malassorbimento, terapia con alcuni farmaci o sintomi compatibili.

L'omocisteina può essere interpretata in casi selezionati insieme a B12, folati, B6, funzione renale e fattori genetici. Non deve essere utilizzata come marcatore generico di 'detossificazione'.

Osso e metabolismo minerale

25-OH vitamina D, calcio, fosforo, PTH, creatinina e fosfatasi alcalina possono essere indicati quando si valuta osteopenia, osteoporosi o rischio di disturbi minerali. La vitamina D non deve essere interpretata senza considerare il quadro clinico e la supplementazione in corso.

In presenza di perdita ossea importante è necessario cercare cause secondarie appropriate al caso: iperparatiroidismo, celiachia, ipertiroidismo, malattie renali, farmaci, ipercortisolismo o altre condizioni. La menopausa non deve diventare una spiegazione universale.

Fegato, rene e sicurezza terapeutica

Funzione epatica e renale influenzano metabolismo dei farmaci, gestione dei lipidi, vitamina D e scelta di alcuni nutraceutici. Questi esami assumono particolare importanza prima di protocolli complessi e durante il monitoraggio di terapie che possono modificarli.

La qualità della medicina integrata si misura anche dalla capacità di evitare trattamenti inutilmente numerosi. Conoscere funzione renale ed epatica permette di scegliere meno interventi e con maggiore precisione.

Capitolo 22 — Diagnostica strumentale

Sigle del capitolo: DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; BIA = bioelectrical impedance analysis; BIS = bioelectrical impedance spectroscopy; TBS = trabecular bone score; FRAX = Fracture Risk Assessment Tool; ECG = elettrocardiogramma; BMD = bone mineral density, densità minerale ossea.

La DXA rimane il riferimento per la densità minerale ossea; il momento dello screening dipende dall'età e dai fattori di rischio. La composizione corporea può essere studiata con metodiche differenti: BIA e BIS offrono informazioni utili se eseguite con protocolli standardizzati, mentre la DXA può fornire anche dati su massa magra e adiposità in contesti selezionati.

Pressione arteriosa, circonferenza vita e capacità fisica sono misure semplici che non dovrebbero essere trascurate. L'esame più sofisticato non è automaticamente quello più utile: la qualità della domanda clinica determina il valore della misura.

DXA, TBS e rischio di frattura

La DXA misura la densità minerale ossea e rimane il riferimento per la diagnosi densitometrica dell'osteoporosi. Il T-score confronta la densità con quella di un giovane adulto, mentre lo Z-score la confronta con persone della stessa età e sesso. Il risultato deve essere interpretato insieme a precedenti fratture e fattori clinici.

Il TBS ricava dalla DXA lombare una misura indiretta della texture trabecolare e può integrare la valutazione della fragilità. Strumenti come FRAX stimano il rischio di frattura a dieci anni combinando fattori clinici e, quando disponibile, densità femorale. Nessuna di queste misure descrive da sola la qualità globale dello scheletro.

Composizione corporea

La DXA total body e la BIA possono stimare massa magra e massa grassa con principi diversi. La BIA è particolarmente utile nel monitoraggio quando le condizioni di misura vengono standardizzate: idratazione, orario, pasti ed esercizio possono modificare il risultato.

La composizione corporea non deve diventare un esercizio estetico. Nel contesto della menopausa serve soprattutto a riconoscere perdita muscolare, aumento del grasso viscerale e risposta a nutrizione ed esercizio.

Valutazione cardiovascolare e pressoria

La pressione arteriosa deve essere misurata correttamente e, quando necessario, confermata con misure domiciliari o monitoraggio ambulatoriale. ECG, ecocardiografia, test da sforzo o imaging vascolare non appartengono a uno screening universale della menopausa; vengono utilizzati quando il rischio o i sintomi li giustificano.

Lo stesso principio vale per la diagnostica avanzata. Aggiungere esami non aumenta automaticamente la prevenzione. Il valore nasce dalla capacità di collegare ogni test a una decisione clinica.



Ginecologia e senologia

Mammografia, screening cervicale ed ecografia pelvica seguono indicazioni basate su età, programmi di screening, sintomi e fattori di rischio. L'ecografia transvaginale non è un test di routine per stabilire la menopausa. Diventa invece centrale quando occorre studiare sanguinamento anomalo, masse, dolore o condizioni endometriali.

Prima di una terapia ormonale è importante che lo screening appropriato sia aggiornato. Non serve moltiplicare esami non indicati; serve conoscere bene la storia personale e familiare.

Diagnostica strumentale: che cosa risponde

Esame	Domanda principale	Nota
DXA	Quanta densità minerale ossea?	Integrare con fratture e rischio clinico
TBS	Qual è la texture trabecolare lombare stimata?	Complementare alla DXA
FRAX	Qual è il rischio di frattura a 10 anni?	Combina fattori clinici e BMD quando disponibile
BIA/BIS	Come evolve la composizione corporea?	Richiede condizioni di misura standardizzate
Ecografia transvaginale	Esiste una causa organica di sintomi o sanguinamento?	Non serve a diagnosticare la menopausa tipica
Monitoraggio pressorio	La pressione è realmente elevata nel quotidiano?	Utile quando la misura ambulatoriale è dubbia



Capitolo 23 — Gli esami che possono ingannare

Sigle del capitolo: FSH = ormone follicolo-stimolante; SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin; ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists.

Un singolo valore può essere biologicamente vero e clinicamente fuorviante. FSH ed estradiolo oscillano in perimenopausa; il cortisolo dipende dall'orario e dal contesto; il testosterone richiede metodiche adeguate e interpretazione con SHBG. La ripetibilità, il timing e la coerenza con i sintomi sono parte dell'esame stesso.

Particolare cautela merita l'uso di test salivari o di pannelli ormonali estesi per titolare preparazioni bioidentiche composte. Le società scientifiche non raccomandano questo approccio routinario perché la relazione tra concentrazione salivare, esposizione tissutale e dose ottimale non è sufficientemente robusta per guidare la terapia individuale.

Regola pratica

Prima di chiedere un esame bisogna sapere quale decisione cambierà in base al risultato. Un test che non modifica la decisione clinica spesso aggiunge rumore più che informazione.

Il singolo FSH

Durante la perimenopausa FSH può cambiare rapidamente tra un ciclo e l'altro. Un prelievo fotografico non descrive l'intero processo e può generare falsa rassicurazione o falsa certezza. L'età, la storia mestruale e i sintomi hanno spesso un valore diagnostico maggiore.

Ripetere il dosaggio senza una domanda precisa non risolve il limite biologico. La ripetizione diventa utile soprattutto quando si sospetta una condizione precoce o atipica e il risultato modifica il percorso clinico.

Test salivari e terapie personalizzate

La saliva può essere utile in specifici ambiti di ricerca o per determinati ormoni; i pannelli salivari usati per titolare preparazioni ormonali composte non hanno dimostrato una precisione sufficiente per guidare di routine la terapia menopausale. Le concentrazioni possono variare con contaminazione, orario, flusso salivare e uso locale di ormoni.

ACOG e altre società scientifiche sconsigliano di basare il dosaggio dei cosiddetti ormoni bioidentici composti su test salivari o urinari non validati. La personalizzazione vera utilizza sintomi, rischi, formulazione, dose minima efficace e follow-up clinico.

Intervallo di riferimento non significa obiettivo terapeutico

Un valore dentro il range non garantisce benessere e un valore fuori range non rappresenta sempre una malattia. Gli intervalli derivano da popolazioni e metodi di laboratorio; non definiscono automaticamente il valore ideale per ogni persona.

L'errore opposto consiste nel fissare come obiettivo il livello ormonale tipico di un'età più giovane. L'invecchiamento fisiologico modifica i sistemi endocrini e non esiste la dimostrazione che riportare indiscriminatamente gli ormoni a valori giovanili prolunghi la vita o migliori la salute.

Cortisolo e pannelli “funzionali”

Il cortisolo possiede un ritmo circadiano marcato. La sua valutazione deve essere scelta in base al sospetto clinico di ipercortisolismo o insufficienza surrenalica e richiede test validati. Curve commerciali interpretate come misura generica di 'stanchezza surrenalica' non equivalgono a una diagnosi endocrinologica.

La stanchezza merita un inquadramento reale: sonno, anemia, tiroide, depressione, farmaci, apnee, malattie metaboliche e carico di stress. Attribuirle a un'etichetta non validata può ritardare la causa effettiva.

PARTE VI — TERAPIA ORMONALE: POSSIBILITÀ, LIMITI E RISCHI

La terapia ormonale può migliorare in modo sostanziale sintomi e qualità della vita nelle persone correttamente selezionate. La stessa terapia può diventare inappropriata quando viene proposta come automatica strategia anti-aging, quando ignora controindicazioni e fattori di rischio oppure quando si affida a preparazioni non standardizzate. Questa parte evita sia demonizzazioni sia entusiasmi indiscriminati.

Obiettivo della parte

La terapia ormonale può migliorare in modo sostanziale sintomi e qualità della vita nelle persone correttamente selezionate. La stessa terapia può diventare inappropriata quando viene proposta come automatica strategia anti-aging, quando ignora controindicazioni e fattori di rischio oppure quando si affida a preparazioni non standardizzate. Questa parte evita sia demonizzazioni sia entusiasmi indiscriminati.

Capitolo 24 — Terapia ormonale della menopausa

Sigle del capitolo: MHT = Menopausal Hormone Therapy, terapia ormonale della menopausa; GSM = Genitourinary Syndrome of Menopause, sindrome genitourinaria della menopausa.

La terapia ormonale sistemica è il trattamento più efficace per i sintomi vasomotori e può essere appropriata per molte donne sintomatiche, soprattutto quando viene iniziata vicino alla menopausa in assenza di controindicazioni. Il rapporto beneficio-rischio cambia con età, tempo trascorso dalla menopausa, via di somministrazione, dose e condizioni individuali.

La decisione non deve essere né automatica né ideologica. Una donna con sintomi severi e basso rischio può trarre un beneficio importante; un'altra con specifiche condizioni tromboemboliche, oncologiche o cardiovascolari può richiedere strategie differenti. L'obiettivo è il trattamento di indicazioni reali, non la promessa di "fermare l'invecchiamento".

Che cosa può fare realmente la terapia ormonale

La terapia ormonale della menopausa è il trattamento più efficace per i sintomi vasomotori e può migliorare sintomi genitourinari, sonno quando disturbato dalle vampate e qualità della vita in donne selezionate. Previene inoltre la perdita ossea durante l'uso. Questi benefici non trasformano la terapia in un trattamento universale anti-aging.

La decisione dipende da intensità dei sintomi, età, tempo trascorso dall'inizio della menopausa, presenza dell'utero, rischio tromboembolico e cardiovascolare, storia oncologica e preferenze. Le linee guida contemporanee insistono sulla personalizzazione del rapporto beneficio-rischio.

Il concetto di timing

Nelle donne sane sintomatiche con meno di 60 anni o entro circa dieci anni dall'inizio della menopausa, in assenza di controindicazioni, il rapporto beneficio-rischio è generalmente più favorevole. Iniziare molti anni dopo richiede maggiore cautela perché aumentano il rischio assoluto cardiovascolare, trombotico e di altre comorbidità.

Il timing non è una licenza per prescrivere. È uno dei fattori che aiutano a stimare il rischio. La stessa età può avere significati diversi in una donna con pressione, metabolismo e stile di vita favorevoli rispetto a una donna con malattia vascolare già presente.

Quando la terapia richiede particolare cautela

Pregresso tumore sensibile agli estrogeni, sanguinamento genitale non spiegato, precedente tromboembolismo o eventi cardiovascolari richiedono un inquadramento specialistico. Alcune condizioni non determinano lo stesso rischio con tutte le vie di somministrazione; non devono essere banalizzate.

La presenza di emicrania, ipertrigliceridemia, obesità, colecistopatie o fattori trombotici può influenzare la scelta tra via orale e transdermica. L'obiettivo è trovare il trattamento meno esposto al rischio necessario per ottenere il beneficio desiderato.

Durata e rivalutazione

Non esiste una durata identica per tutte. La necessità della terapia deve essere rivalutata periodicamente considerando beneficio persistente, nuovi fattori di rischio e desiderio della persona. La durata dell'esposizione è però una variabile clinica reale: con la terapia combinata estrogeno-progestogeno il rischio di carcinoma mammario tende ad aumentare con gli anni di utilizzo, mentre la terapia con soli estrogeni nelle donne isterectomizzate presenta un profilo diverso e non può essere assimilata automaticamente alla terapia combinata. Nella donna con utero, l'estrogeno sistemico senza adeguata protezione progestogenica aumenta il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale.

Anche il rischio vascolare dipende dalla formulazione e dalla via di somministrazione: la terapia estrogenica orale aumenta il rischio di tromboembolismo venoso più della via transdermica e l'età, il tempo trascorso dalla menopausa, la dose e le comorbidità modificano il rischio assoluto. Questi dati non impongono una durata arbitraria; richiedono invece una rivalutazione più rigorosa quando l'esposizione si prolunga. La terapia non deve proseguire per inerzia e non deve essere interrotta automaticamente soltanto per il raggiungimento di una determinata età.

Take home message

La terapia ormonale non deve essere né demonizzata né trasformata in una strategia universale di ringiovanimento. È una terapia efficace quando l'indicazione, il timing e il profilo di rischio sono appropriati.

Schema — Prima di iniziare una MHT

Passaggio	Decisione
1	Definire il sintomo/obiettivo da trattare
2	Valutare età e tempo dalla menopausa
3	Raccogliere storia trombotica, cardiovascolare, oncologica e ginecologica
4	Stabilire se l'utero è presente e necessita protezione endometriale
5	Scegliere molecola, via e dose appropriate
6	Programmare rivalutazione di efficacia e tollerabilità

Correggere un ormone non significa correggere il sistema

Gli ormoni operano in reti di feedback. Modificare estrogeni, progesterone o androgeni significa intervenire su equilibri che coinvolgono sistemi endocrini, metabolici e nervosi. Un valore alterato può essere parte del problema; tuttavia può anche riflettere età, insulino-resistenza, sonno, stress, farmaci o altre condizioni. La terapia ormonale può essere necessaria e talvolta determinante; non sostituisce la ricerca delle cause modificabili né gli interventi sul terreno biologico. L'obiettivo consiste nel migliorare sintomi e funzione con il minor rischio ragionevole, non nel riportare un singolo valore ai livelli della giovinezza.

Fattori che modificano il rapporto beneficio-rischio

Fattore	Perché conta	Conseguenza pratica
Età e timing	Il rischio assoluto cambia con età e distanza dalla menopausa	Valutare indicazione e momento di inizio
Obiettivo clinico	Vampate, GSM, osso e altri obiettivi non richiedono sempre la stessa strategia	Usare il trattamento più mirato possibile
Presenza dell'utero	L'estrogeno sistemico non protetto espone l'endometrio	Associare adeguata protezione progestogenica quando necessaria
Via e formulazione	Via orale e transdermica hanno effetti epatici e trombotici differenti	Scegliere via e molecola in base al profilo individuale
Comorbidità e storia clinica	Rischio trombotico, cardiovascolare e oncologico modifica la decisione	Valutare alternative e coinvolgere lo specialista quando indicato
Durata	Benefici e rischi possono cambiare nel tempo	Rivalutare periodicamente; evitare prosecuzioni per inerzia

Capitolo 25 — Estrogeni, progesterone e vie di somministrazione

Sigle del capitolo: GSM = Genitourinary Syndrome of Menopause, sindrome genitourinaria della menopausa.

Nelle donne con utero, l'estrogeno sistemico richiede in genere un'adeguata protezione endometriale con progestogeno. Estradiolo transdermico e orale hanno profili farmacocinetici differenti; la via transdermica evita il primo passaggio epatico e può essere preferibile in alcune condizioni di rischio. Il progesterone micronizzato è strutturalmente identico a quello umano; la sua "bioidenticità" non lo rende privo di effetti o automaticamente adatto a tutte le pazienti.

Opzione	Caratteristica	Punto di attenzione
Estradiolo transdermico	Assorbimento attraverso cute, minore primo passaggio epatico	Scelta e dose dipendono dal profilo clinico
Estrogeno orale	Assorbimento gastrointestinale e primo passaggio epatico	Effetti epatici e trombotici possono differire
Progesterone micronizzato	Molecola identica al progesterone umano	Sedazione possibile; protezione endometriale richiede schema adeguato
Estrogeno vaginale a basse dosi	Azione prevalentemente locale	Particolarmente utile nella sindrome genitourinaria

Estradiolo: stessa molecola, vie diverse

L'estradiolo può essere somministrato per via orale o transdermica. La via orale attraversa il fegato prima di raggiungere la circolazione sistemica e modifica in misura maggiore alcune proteine epatiche, i trigliceridi e i fattori della coagulazione. La via transdermica evita in gran parte questo primo passaggio epatico.

Questa differenza farmacocinetica può diventare clinicamente rilevante nelle donne con rischio tromboembolico aumentato, ipertrigliceridemia o altre condizioni. Non significa che la via transdermica sia automaticamente indicata a tutte bensì che la scelta della via fa parte della personalizzazione.

Perché l'endometrio deve essere protetto

Nella donna con utero, l'esposizione sistemica a estrogeni non adeguatamente bilanciata aumenta il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale. Per questo motivo è necessario un progestogeno o un'altra strategia endometriale appropriata quando si utilizza estrogeno sistemico.

Progesterone micronizzato e progestinici non sono molecole identiche. Differiscono per farmacologia, effetti metabolici e profili di tollerabilità. La scelta deve considerare efficacia endometriale, sintomi, via di somministrazione e fattori individuali.

Terapie locali

Quando il problema principale è la sindrome genitourinaria, l'estrogeno vaginale a basso dosaggio consente un'azione prevalentemente locale e un'esposizione sistemica molto più bassa rispetto alla terapia sistemica. Esistono inoltre altre opzioni locali o selettive che possono essere considerate secondo indicazione.

Le donne con storia di tumore ormono-sensibile richiedono una decisione condivisa con gli specialisti che seguono la patologia oncologica. La severità dei sintomi e il fallimento delle opzioni non ormonali devono essere pesati insieme al rischio individuale.

La dose minima efficace

La dose non dovrebbe essere scelta per raggiungere un numero di laboratorio predefinito bensì per ottenere il beneficio clinico con l'esposizione appropriata. La risposta ai sintomi e gli eventi avversi guidano il follow-up molto più di pannelli ormonali ripetuti senza indicazione.

Il concetto di dose minima efficace è particolarmente importante quando la terapia viene presentata come 'ottimizzazione ormonale'. Ottimizzare una persona non significa massimizzare la concentrazione di un ormone.

Vie della terapia estrogenica

Via	Punti di forza	Aspetti da considerare
Orale	Semplicità e ampia esperienza d'uso	Primo passaggio epatico; maggiore impatto su alcune proteine epatiche
Transdermica	Evita in gran parte il primo passaggio epatico	Aderenza cutanea, scelta della dose e tollerabilità locale
Vaginale a basso dosaggio	Azione locale sulla GSM con bassa esposizione sistemica	Non tratta adeguatamente le vampate sistemiche

Capitolo 26 — Gli ormoni bioidentici: facciamo chiarezza

Sigle del capitolo: ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists; MHT = Menopausal Hormone Therapy, terapia ormonale della menopausa.

Il termine “bioidentico” descrive una struttura molecolare identica a quella dell’ormone umano; non identifica automaticamente una categoria terapeutica più naturale o più sicura. Estradiolo e progesterone micronizzato prodotti industrialmente possono essere bioidentici e, allo stesso tempo, standardizzati e sottoposti a controlli di qualità.

Il problema riguarda soprattutto le preparazioni composte personalizzate quando vengono proposte come superiori ai farmaci regolamentati senza evidenze adeguate, oppure quando i dosaggi vengono guidati da test non validati. Le preparazioni galeniche hanno indicazioni legittime quando esiste una necessità non coperta da prodotti disponibili; la personalizzazione non deve diventare sinonimo di improvvisazione farmacologica.

Affermazione	Valutazione corretta
“Bioidentico significa naturale”	No. È una descrizione strutturale della molecola.
“Bioidentico significa più sicuro”	Non necessariamente: sicurezza e dose devono essere valutate come per ogni ormone.
“Galenico significa personalizzato e quindi migliore”	Non automaticamente. La qualità dell’evidenza e della preparazione resta decisiva.
“Il test salivare permette il dosaggio perfetto”	Non è raccomandato come metodo routinario per titolare terapia menopausale.
“I pellet sono sempre più fisiologici”	No. La rimozione e il controllo della dose possono essere problematici.

Take home message

Bioidentico non significa innocuo. Il criterio corretto è: indicazione clinica, dose appropriata, formulazione affidabile, monitoraggio e rapporto beneficio-rischio individuale.

Che cosa significa davvero bioidentico

Un ormone è definito bioidentico quando la sua struttura molecolare è identica a quella dell’ormone umano corrispondente. L’estradiolo e il progesterone micronizzato presenti in medicinali regolamentati possono quindi essere bioidentici. Il termine non identifica automaticamente una preparazione galenica e non garantisce maggiore sicurezza.

Confondere bioidenticità con naturalità genera un equivoco. Anche una molecola ottenuta da precursori vegetali richiede processi chimici di trasformazione e controllo farmaceutico. Ciò che conta clinicamente è la molecola, la dose, la via, la qualità della preparazione, l’indicazione e il monitoraggio.

Preparazioni regolamentate e preparazioni composte

I farmaci autorizzati vengono prodotti con standard definiti di purezza, dose, stabilità e controllo. Le preparazioni galeniche personalizzate hanno un ruolo quando una formulazione commerciale non può soddisfare un'esigenza specifica, a esempio una vera allergia a un eccipiente o una dose non disponibile. Questo ruolo non giustifica l'impiego routinario in sostituzione dei prodotti regolamentati.

ACOG sottolinea che le preparazioni bioidentiche composte non dovrebbero essere prescritte di routine quando esistono formulazioni approvate e adatte. La promessa di una terapia intrinsecamente più sicura perché 'naturale' non è sostenuta dalle evidenze.

Pellet e dosaggi sovrafisiologici

Gli impianti sottocutanei possono rilasciare ormoni per periodi prolungati e risultano difficili da rimuovere o titolare rapidamente se compaiono effetti indesiderati. Il problema diventa particolarmente rilevante quando vengono impiegate dosi che producono concentrazioni sovrafisiologiche di testosterone o estrogeni.

Una concentrazione più alta non equivale a un effetto migliore. Acne, irsutismo, alopecia androgenetica, alterazioni dell'ematocrito o altri effetti possono comparire quando l'esposizione supera il range fisiologico appropriato.

Personalizzazione non significa test salivari

La personalizzazione viene talvolta presentata come necessità di misurare ripetutamente saliva o urine e preparare una miscela unica per ciascuna persona. Questo approccio non è supportato per il dosaggio routinario della terapia menopausale. La variabilità dei test e l'assenza di target clinicamente validati impediscono di trasformare quei numeri in una dose precisa.

Una personalizzazione rigorosa parte invece dalla domanda clinica: quali sintomi devono essere trattati, quali rischi esistono, quale via minimizza tali rischi, quale dose controlla i sintomi e quali parametri devono essere rivalutati.

Bioidentico non significa fisiologico

Anche una molecola identica all'ormone umano diventa un farmaco quando viene somministrata dall'esterno. La cinetica della somministrazione non riproduce necessariamente la secrezione pulsatile, circadiana o ciclica dell'organismo. Un cerotto, una capsula o un pellet generano profili diversi dalla produzione ovarica o testicolare.

La prudenza non nasce quindi da una posizione contro gli ormoni. Nasce dal riconoscimento che ogni intervento endocrino modifica una rete e deve avere un'indicazione, una dose e un follow-up.

“Bioidentico”: separare i concetti

Termine	Che cosa significa	Che cosa NON significa
---------	--------------------	------------------------

Bioidentico	Struttura molecolare identica all'ormone umano	Naturale o automaticamente sicuro
Farmaco regolamentato	Dose, purezza e qualità sottoposte a standard autorizzativi	Non necessariamente sintetico o non bioidentico
Preparazione galenica	Prodotto allestito per un'esigenza specifica	Superiore di routine ai prodotti approvati
Pellet	Impianto a rilascio prolungato	Dose facilmente reversibile o sempre fisiologica
Test salivare	Misura di un campione salivare	Metodo validato per titolare routinariamente la MHT

Fermati un attimo

"Bioidentico", "naturale", "galenico" e "sicuro" non sono sinonimi. La struttura chimica non sostituisce controllo di qualità, indicazione e monitoraggio.

Ciò che sappiamo e ciò che non sappiamo sul lungo termine

È importante distinguere due realtà. Estradiolo e progesterone micronizzato presenti in medicinali regolamentati non sono formulazioni sperimentali recenti: dispongono di esperienza clinica e di dati di sicurezza molto più solidi rispetto alle preparazioni composte personalizzate. Per queste ultime, invece, le prove di alta qualità sono limitate e molti studi hanno durata breve, spesso inferiore a un anno. Le evidenze disponibili non consentono di definire con la stessa affidabilità il rischio a lungo termine di carcinoma mammario, carcinoma endometriale, malattia cardiovascolare e altri eventi rari. ACOG sottolinea infatti la necessità di studi controllati con follow-up prolungato.

Questa incertezza diventa ancora più importante quando vengono utilizzate miscele di più ormoni, dosi non standardizzate, pellet o testosterone a dosaggi sovralfisiologici. L'assenza di dati di lungo periodo non dimostra che tali trattamenti siano pericolosi; impedisce però di considerarli sicuri per definizione. Allo stesso modo, la presenza di una molecola sintetica non rende automaticamente una terapia più rischiosa e la bioidenticità non la rende automaticamente più sicura. Il profilo di rischio dipende dalla molecola specifica, dalla dose, dalla via, dalla durata, dall'età, dalla presenza dell'utero, dal tempo trascorso dalla menopausa e dal profilo individuale. Un impiego prolungato, sia con ormoni convenzionali sia con ormoni bioidentici, richiede quindi un'indicazione che resti valida nel tempo e un monitoraggio periodico; nel caso delle preparazioni composte la cautela deve essere maggiore per l'ulteriore incertezza su standardizzazione, farmacocinetica e sorveglianza degli eventi avversi.

Capitolo 27 — Testosterone nella donna, DHEA e altri ormoni

Sigle del capitolo: DHEA = deidroepiandrosterone; ISSWSH = International Society for the Study of Women's Sexual Health; HSDD = Hypoactive Sexual Desire Disorder, disturbo da desiderio sessuale ipoattivo.

Il testosterone nella donna non dovrebbe essere impiegato come trattamento generico per stanchezza, aumento di peso o "anti-aging". Le principali linee di consenso riconoscono un possibile ruolo nella donna postmenopausale con disturbo da desiderio sessuale ipoattivo accuratamente diagnosticato, dopo valutazione delle cause biopsicosociali e con dosi che mantengano concentrazioni nel range fisiologico femminile.

DHEA, pregnenolone e altre molecole steroidogeniche non devono essere aggiunte in modo automatico a protocolli personalizzati. La presenza di una via biochimica plausibile non equivale a dimostrazione di beneficio clinico. Quando vengono utilizzate, indicazione e monitoraggio devono essere espliciti.

Testosterone nella donna: dove esiste evidenza

Il testosterone partecipa alla fisiologia sessuale femminile; non esiste una sindrome generale di 'carenza di testosterone' diagnosticabile con un valore ematico isolato. Il consenso internazionale e le linee guida ISSWSH riconoscono soprattutto l'uso del testosterone per il disturbo da desiderio sessuale ipoattivo in donne postmenopausali adeguatamente valutate.

La diagnosi di HSDD è clinica. Prima di attribuire il problema agli androgeni occorre considerare dolore, depressione, farmaci, relazione, sonno, stress, disturbi genitourinari e altre cause. Il livello di testosterone non viene utilizzato come soglia diagnostica di HSDD.

Restare nel range fisiologico femminile

Quando il testosterone viene utilizzato, l'obiettivo consiste nel mantenere concentrazioni nel range fisiologico femminile premenopausale e nell'evitare segni di eccesso androgenico. Formulazioni destinate all'uomo possono talvolta essere adattate a dosi molto più basse sotto controllo clinico dove mancano prodotti specifici per la donna.

Dosi sovrafisiologiche, pellet non facilmente reversibili e associazioni anti-aging aumentano l'incertezza. Il monitoraggio clinico deve cercare acne, irsutismo, alopecia e altri effetti avversi oltre a verificare il beneficio.

DHEA

Il DHEA è un precursore steroideo prodotto soprattutto dal surrene. La sua concentrazione diminuisce con l'età; questo andamento non dimostra che la supplementazione sistemica debba essere proposta a tutte le persone. Gli effetti su energia, composizione corporea e benessere generale risultano incostanti.

La prasterone intravaginale rappresenta un contesto diverso: viene utilizzata localmente per alcuni sintomi genitourinari. Non deve essere confusa con l'assunzione sistemica di DHEA come strategia generica di ringiovanimento.

Pregnenolone e “cascate” ormonali

Il fatto che una molecola sia un precursore biosintetico non rende prevedibile la direzione finale della sua conversione nell'organismo. La somministrazione di pregnenolone o DHEA non consente di scegliere in quale tessuto verranno prodotti estrogeni, androgeni o altri metaboliti.

Le mappe semplificate delle vie steroidee sono utili per comprendere la biochimica; non devono essere trasformate in ricette terapeutiche. La regolazione enzimatica è specifica per tessuto, età, sesso e stato metabolico.

PARTE VII — FITOESTROGENI E MODULAZIONE NON ORMONALE

Le molecole vegetali con attività sui recettori estrogenici non sono equivalenti agli estrogeni umani. La loro azione dipende da struttura, dose, metabolismo intestinale e tessuto bersaglio. Questa parte distingue il valore nutrizionale degli alimenti, l'impiego di estratti concentrati e le terapie non ormonali con evidenze cliniche più solide.

Obiettivo della parte

Le molecole vegetali con attività sui recettori estrogenici non sono equivalenti agli estrogeni umani. La loro azione dipende da struttura, dose, metabolismo intestinale e tessuto bersaglio. Questa parte distingue il valore nutrizionale degli alimenti, l'impiego di estratti concentrati e le terapie non ormonali con evidenze cliniche più solide.

Capitolo 28 — Fitoestrogeni: non sono semplicemente estrogeni naturali

Sigle del capitolo: ER α ed ER β = estrogen receptor alpha e beta, recettori estrogenici alfa e beta.

I fitoestrogeni sono molecole vegetali capaci di interagire con i recettori estrogenici. Isoflavoni, lignani e coumestani possiedono affinità e attività differenti rispetto all'estradiolo. La loro azione dipende dalla concentrazione, dal tessuto, dal rapporto tra ER α ed ER β e dal metabolismo individuale; non possono quindi essere descritti come una versione "debole e innocua" degli estrogeni umani.

Gli studi sui sintomi menopausali mostrano risultati eterogenei. Alcune donne possono ottenere un beneficio modesto, mentre in altre l'effetto è minimo. La qualità del prodotto, la dose e la capacità individuale di metabolizzare gli isoflavoni contribuiscono alla variabilità.

Molecole vegetali con attività selettiva

I fitoestrogeni sono composti vegetali capaci di interagire con vie estrogeniche. Isoflavoni della soia, lignani e coumestani possiedono strutture e affinità recettoriali differenti. Definirli 'estrogeni naturali' è troppo semplice perché la loro potenza è molto inferiore a quella dell'estradiolo e l'effetto può variare secondo tessuto e recettore.

Genisteina e daidzeina mostrano una preferenza relativa per ER β rispetto a ER α . Questo profilo contribuisce a un comportamento più simile a una modulazione selettiva che a una sostituzione estrogenica piena.

Alimento e integratore non sono equivalenti

Un alimento di soia contiene proteine, fibra, minerali e una matrice alimentare oltre agli isoflavoni. Un estratto concentrato fornisce invece dosi definite di singoli composti. I risultati ottenuti con un prodotto non possono essere trasferiti automaticamente a tutti gli altri.

La standardizzazione è importante negli studi e nella pratica. Quantità dichiarata, forma chimica, biodisponibilità e presenza di altri ingredienti possono modificare l'esposizione.

Che cosa dicono gli studi sui sintomi

Le meta-analisi mostrano risultati eterogenei. Alcuni studi rilevano piccoli miglioramenti di sintomi complessivi, mentre l'effetto sulle vampate non è costante e spesso è modesto. La posizione 2023 della Menopause Society sulle terapie non ormonali non considera soia e isoflavoni tra gli interventi con evidenza sufficiente per raccomandarli specificamente contro i sintomi vasomotori.

Questa conclusione non significa che i fitoestrogeni siano inutili. Significa che non devono essere presentati come equivalente naturale della terapia ormonale e che il beneficio individuale non può essere promesso.



Sicurezza e contesto oncologico

La sicurezza dipende da dose, durata, alimento o estratto e storia clinica. L'assunzione alimentare di soia all'interno di una dieta equilibrata non coincide con l'uso di estratti ad alta dose. Nelle persone con una storia di tumore ormono-sensibile, soprattutto quando assumono terapie endocrine, gli integratori concentrati meritano una valutazione con l'oncologo.

La prudenza deve essere proporzionata. Evitare un alimento senza motivo e assumere contemporaneamente un estratto molto concentrato sarebbe una contraddizione fisiologica e clinica.

Fitoestrogeni e terapia ormonale non sono equivalenti

Caratteristica	Fitoestrogeni	Estradiolo farmacologico
Potenza recettoriale	Debole e variabile	Definita e molto maggiore
Selettività	Dipende da composto e recettore	Dipende da dose, via e tessuto
Esposizione	Fortemente influenzata da dieta e microbiota	Più prevedibile nelle formulazioni standardizzate
Evidenza sulle vampate	Eterogenea e mediamente modesta	Elevata efficacia quando indicato

Capitolo 29 — Equolo e microbiota

Sigle del capitolo: ERβ = estrogen receptor beta, recettore estrogenico beta.

La daidzeina rappresenta un isoflavone, cioè un fitoestrogeno, presente soprattutto nella soia e nei suoi derivati. L'equolo è un metabolita della daidzeina prodotto da specifici batteri intestinali. Solo una parte delle persone possiede un microbiota capace di produrne quantità significative. Questa variabilità rappresenta un esempio concreto di come lo stesso alimento possa produrre metaboliti differenti in individui diversi.

Il concetto è interessante anche per la medicina personalizzata; non giustifica ancora un uso indiscriminato di test commerciali o integratori. Il dato biologico deve essere collegato a un beneficio clinico dimostrabile.

Daidzeina ed equolo

L'equolo è un metabolita che alcuni batteri intestinali possono produrre a partire dalla daidzeina. Solo una parte degli adulti, definiti gli *equol-producers*, possiede stabilmente una comunità microbica capace di questa trasformazione. Per questo motivo due persone che assumono la stessa quantità di soia possono generare esposizioni diverse ai metaboliti attivi.

L'equolo presenta caratteristiche farmacologiche interessanti, tra cui una preferenza relativa per ERβ (estrogen receptor beta, recettore estrogenico beta). Solo una parte delle persone possiede un microbiota capace di trasformare efficacemente la daidzeina in equolo; queste persone vengono definite produttori di equolo (equol-producers). Poiché l'equolo interagisce in modo particolare con ERβ, gli equol-producers possono presentare una risposta biologica agli isoflavoni diversa da quella dei non produttori. Questo meccanismo contribuisce, insieme a dose, dieta e caratteristiche individuali, alla variabilità della risposta clinica alla soia e ai suoi isoflavoni.

Un biomarcatore interessante, non una nuova diagnosi

La capacità di produrre equolo può essere misurata in studi metabolici; non esiste una ragione per trasformare il test in uno screening universale della menopausa. La variabilità del microbiota, della dieta e dei metodi di misura rende ancora incerto il valore clinico di routine.

Lo stesso vale per molti test commerciali del microbiota. Una mappa dettagliata delle specie non equivale automaticamente alla conoscenza della funzione metabolica. La domanda utile resta: quel risultato cambia una decisione terapeutica validata?

Si può trasformare una persona in equol-producer?

Dieta e microbiota possono influenzare la produzione di equolo; non esiste un protocollo affidabile che garantisca la conversione stabile di un non-producer. Probiotici e prebiotici sono oggetto di studio e i risultati dipendono dal ceppo, dal substrato e dalla comunità microbica di partenza.

La medicina integrata deve evitare di promettere una trasformazione microbiologica precisa quando le evidenze non la consentono. È più ragionevole sostenere la diversità alimentare, l'apporto di fibre tollerate e la salute metabolica complessiva.

Capitolo 30 — Terapie non ormonali dei sintomi della menopausa

Sigle del capitolo: SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NK3/NK1 = recettori 3/1 della neurochinina; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; CBT = Cognitive Behavioral Therapy, terapia cognitivo-comportamentale; MHT = Menopausal Hormone Therapy, terapia ormonale della menopausa.

Quando la terapia ormonale non è desiderata, non è indicata o non è sufficiente, esistono opzioni non ormonali. Alcuni farmaci modulano sistemi serotoninergici o noradrenergici; altri agiscono sulla via della neurochinina. La scelta dipende dal sintomo prevalente, dalle comorbidità e dalle interazioni farmacologiche.

Interventi comportamentali e ambientali possono ridurre il carico sintomatologico: gestione del sonno, controllo della temperatura, riduzione dei trigger individuali e trattamento delle condizioni concomitanti. Quando i sintomi sono severi questi interventi non devono essere presentati come equivalenti alla terapia farmacologica; devono essere considerati componenti complementari del trattamento.

Quando gli ormoni non sono indicati o non sono desiderati

Alcune donne presentano controindicazioni alla terapia ormonale, altre preferiscono non utilizzarla e altre ancora hanno sintomi che possono essere gestiti efficacemente con strategie differenti. La scelta non deve essere formulata come opposizione tra 'farmaci' e 'naturale'. Esistono opzioni non ormonali con livelli di evidenza molto diversi.

Il trattamento deve partire dal sintomo prioritario. Una terapia efficace per le vampate può non risolvere la sindrome genitourinaria e un intervento sul sonno può essere insufficiente se la causa principale dei risvegli è una vampata intensa.

Terapie farmacologiche non ormonali

SSRI e SNRI possono ridurre la frequenza o l'intensità delle vampate in alcune donne. Gabapentin può essere utile soprattutto quando i sintomi notturni disturbano il sonno. Oxybutynin possiede evidenze di efficacia ma gli effetti anticolinergici ne limitano l'impiego in alcune persone.

Fezolinetant agisce sul recettore NK3 e interviene direttamente sul circuito termoregolatorio associato ai neuroni KNDy. Nel 2026 NICE ne ha raccomandato l'impiego per i sintomi vasomotori moderati-severi quando la terapia ormonale sostitutiva non è adatta. Dal 2025 è inoltre disponibile negli Stati Uniti e nell'Unione Europea elinzanetant, antagonista duale dei recettori NK1 e NK3, approvato per i sintomi vasomotori moderati-severi associati alla menopausa. Le indicazioni, le controindicazioni e il monitoraggio dipendono comunque dalla specifica autorizzazione regolatoria e dal profilo clinico della persona.

Interventi psicologici con evidenza

La terapia cognitivo-comportamentale può ridurre il disagio associato ai sintomi vasomotori e migliorare il sonno. Non riduce necessariamente ogni vampata; può modificare la percezione, la reattività e l'impatto funzionale. Anche l'ipnosi clinica dispone di dati in contesti selezionati.

Questi interventi non implicano che il sintomo sia 'psicologico'. Agiscono sui circuiti di regolazione e sulla risposta dell'organismo a un segnale reale.

Integratori e fitoterapia: distinguere plausibilità ed efficacia

Cimicifuga, prodotti erboristici, vitamine e numerose miscele vengono proposti per i sintomi menopausali. L'esistenza di un meccanismo plausibile non garantisce un beneficio clinico. Qualità degli estratti, dosi e possibili interazioni rendono difficile generalizzare.

La strategia più rigorosa consiste nel classificare ogni intervento per livello di evidenza, rischio e obiettivo. Un rimedio con beneficio incerto e rischio minimo può essere discusso diversamente da una sostanza con possibili interazioni epatiche o oncologiche.

Opzioni non ormonali per sintomi vasomotori

Intervento	Evidenza/ruolo	Nota clinica
CBT	Utile sul disagio e sulla qualità del sonno	Non implica origine psicologica del sintomo
SSRI/SNRI	Efficacia in una quota di donne	Valutare interazioni e tollerabilità
Gabapentin	Utile soprattutto sui sintomi notturni	Sedazione e vertigini possibili
Fezolinetant	Antagonismo NK3; opzione specifica	Seguire indicazioni e monitoraggi autorizzativi
Oxybutynin	Può ridurre le vampate	Effetti anticolinergici limitano l'uso in alcuni soggetti
Isoflavoni/soia	Risultati eterogenei	Non equivalenti alla MHT

PARTE VIII — MEDICINA DEL TERRENO E MEDICINA INTEGRATA

La medicina del terreno considera il contesto nel quale il segnale ormonale agisce: composizione corporea, sonno, metabolismo, intestino, attività fisica, stato nutrizionale e carico di stress. Questo approccio non sostituisce le terapie specifiche. Il suo obiettivo consiste nel ridurre i fattori modificabili che possono amplificare i sintomi o aumentare il rischio nel lungo periodo.

Obiettivo della parte

La medicina del terreno considera il contesto nel quale il segnale ormonale agisce: composizione corporea, sonno, metabolismo, intestino, attività fisica, stato nutrizionale e carico di stress. Questo approccio non sostituisce le terapie specifiche. Il suo obiettivo consiste nel ridurre i fattori modificabili che possono amplificare i sintomi o aumentare il rischio nel lungo periodo.

Capitolo 31 — Non curare l'ormone: curare la persona

La medicina del terreno non sostituisce la diagnosi endocrinologica. Il suo valore consiste nel chiedere in quale organismo avviene la transizione: quanta massa muscolare è presente, come funziona il sonno, quale è il grado di adiposità viscerale, quali farmaci vengono assunti, come sono intestino, attività fisica e ritmo dei pasti. Lo stesso profilo ormonale può produrre esiti differenti in terreni differenti.

L'approccio integrato diventa quindi una strategia di riduzione della vulnerabilità. Migliorare forza, sensibilità insulinica, qualità del sonno e densità nutrizionale non “rialza gli estrogeni” in senso terapeutico; può ridurre il peso funzionale della transizione e migliorare gli esiti a lungo termine.

Il terreno biologico non sostituisce la diagnosi

La medicina del terreno osserva le condizioni nelle quali i sistemi fisiologici devono adattarsi: composizione corporea, metabolismo, sonno, attività fisica, nutrizione, stress, intestino e ambiente. Questa prospettiva può ampliare la cura purché non venga utilizzata per sostituire diagnosi e terapie necessarie.

Una donna con vampate invalidanti può beneficiare di interventi sul terreno e, nello stesso tempo, essere candidata a una terapia ormonale. Una persona con osteoporosi ad alto rischio può migliorare muscolo e nutrizione senza rinunciare a un farmaco anti-fratturativo quando è indicato.

Priorità prima di complessità

I fattori con maggiore impatto vengono affrontati per primi: fumo, sedentarietà, sonno gravemente insufficiente, eccesso di alcol, obesità viscerale, carenza proteica, pressione non controllata. Aggiungere numerosi nutraceutici prima di correggere questi elementi crea un protocollo complesso con un effetto spesso inferiore.

La personalizzazione non consiste nell'aumentare il numero delle prescrizioni. Consiste nel riconoscere quale nodo della rete limita maggiormente l'adattamento di quella persona.

Misurare la risposta

Un intervento sul terreno deve avere obiettivi osservabili: riduzione della circonferenza vita, aumento della forza, miglioramento del sonno, diminuzione della frequenza delle vampate, miglioramento di HbA1c o pressione. Senza un indicatore, il protocollo rischia di proseguire per abitudine.

La rivalutazione periodica permette di eliminare ciò che non serve. Questo approccio riduce costi, interazioni e dipendenza da protocolli indefiniti.



Integrare significa coordinare

La medicina integrata non dovrebbe essere un secondo sistema terapeutico parallelo alla medicina convenzionale. Il suo valore emerge quando nutrizione, esercizio, gestione del sonno, fisioterapia, nutraceutica e farmacologia vengono coordinati sulla stessa fisiologia.

La domanda finale rimane sempre la stessa: quali interventi aumentano la funzione e riducono il rischio con il minore carico possibile?

Messaggio chiave

Medicina integrata significa coordinare strumenti diversi sulla stessa fisiologia. Non significa sostituire una terapia necessaria con una lista più lunga di integratori.

Capitolo 32 — Alimentazione e crononutrizione

L'alimentazione deve sostenere massa muscolare, controllo glicemico, salute ossea e microbiota. Una colazione adeguata, un pranzo sostanziale e una cena più leggera possono essere coerenti con i ritmi circadiani in molte persone; il modello deve essere adattato a orari, attività e condizioni cliniche. La qualità complessiva della dieta resta più importante di singole regole isolate.

Proteine distribuite nei pasti, vegetali, legumi, frutta, cereali in chicco o pseudocereali, grassi insaturi e alimenti poco processati costituiscono una base razionale. La scelta tra cereali con glutine e senza glutine dipende dalla tolleranza e dalla diagnosi; l'eliminazione indiscriminata del glutine non è una terapia della menopausa.

Pasto	Obiettivo prevalente	Composizione orientativa
Colazione	Stabilizzare energia e iniziare la quota proteica	Proteine + fibra + grassi di qualità; carboidrati in base a fabbisogno
Pranzo	Pasto principale e completo	Proteine, vegetali, cereali in chicco/legumi, grassi insaturi
Cena	Recupero con carico digestivo moderato	Proteine adeguate, vegetali, quota glucidica modulata su attività e sonno

La qualità della dieta prima del dettaglio

Un modello alimentare ricco di vegetali, legumi, frutta, cereali in chicco o pseudocereali, pesce, olio extravergine di oliva e fonti proteiche di buona qualità offre una base coerente con salute cardiovascolare, metabolica e ossea. La transizione menopausale non richiede una dieta speciale universale.

La scelta deve rispettare tolleranze, cultura alimentare, patologie e fabbisogno energetico. Eliminazioni estese senza indicazione possono ridurre varietà, fibra e micronutrienti.

Colazione da Re, pranzo da Principe, cena più leggera

La crononutrizione considera il fatto che sensibilità insulinica, termogenesi e segnali circadiani cambiano nel corso della giornata. In molte persone una quota energetica adeguata nella prima parte del giorno e una cena non eccessiva risultano compatibili con un buon controllo metabolico e con il sonno.

La regola non deve diventare rigida. Turni di lavoro, allenamento, terapia farmacologica e preferenze possono richiedere adattamenti. Il principio utile consiste nell'evitare di concentrare sistematicamente gran parte dell'energia in tarda serata quando non esiste una ragione funzionale.

Proteine distribuite nei pasti

Il muscolo anziano risponde allo stimolo aminoacidico in modo meno efficiente. Distribuire una quota proteica adeguata tra colazione, pranzo e cena può favorire più occasioni di sintesi proteica rispetto a una dieta quasi priva di proteine durante il giorno e molto ricca soltanto a cena.

La quantità totale deve essere personalizzata in base a peso, attività, stato renale e obiettivi. Le fonti possono essere animali o vegetali; nelle diete prevalentemente vegetali occorre curare quantità, qualità aminoacidica e varietà.

Chicchi, farine e risposta glicemica

A parità di cereale, la struttura fisica dell'alimento modifica la velocità di digestione. Un chicco integro richiede una demolizione meccanica e enzimatica maggiore rispetto a una farina finemente macinata. Per questo motivo cereali in chicco e pseudocereali possono produrre una risposta glicemica più graduale.

I grani antichi non sono automaticamente privi di glutine né terapeutici. Possono offrire varietà e caratteristiche tecnologiche diverse; la celiachia richiede cereali e pseudocereali naturalmente privi di glutine o prodotti certificati.

Fibra, fermentati e microbiota

Fibre solubili e insolubili, amido resistente e polifenoli forniscono substrati differenti al microbiota. Aumentarli troppo rapidamente può però provocare gonfiore in persone sensibili. La progressione deve essere graduale e adattata alla funzione intestinale.

Alimenti fermentati possono ampliare la varietà metabolica della dieta; non rappresentano una terapia universale. Il microbiota risponde all'insieme della dieta e dello stile di vita più che a un singolo alimento.

Capitolo 33 — Nutraceutica: obiettivi, non cataloghi

Sigle del capitolo: K2 = vitamina K2, famiglia dei menachinoni.

La nutraceutica dovrebbe partire da una domanda clinica precisa. Vitamina D è utile quando l'apporto o lo stato sono inadeguati; magnesio può avere indicazioni specifiche; omega-3 può contribuire alla gestione del rischio cardiometabolico; creatina può sostenere prestazione e massa muscolare in associazione all'allenamento. Nessuno di questi interventi sostituisce una terapia necessaria.

La sicurezza dipende da dose, durata, funzione renale ed epatica, farmaci concomitanti e qualità del prodotto. Il principio "naturale = sicuro" è tanto scorretto quanto quello "farmacologico = dannoso". L'integrazione razionale usa il minimo numero di strumenti necessari per un obiettivo definito.

Intervento	Obiettivo possibile	Punto di cautela
Vitamina D	Osso e correzione della carenza	Dosare e rivalutare in base al contesto
Magnesio	Adeguatezza minerale, funzione neuromuscolare	Considerare funzione renale e tolleranza intestinale
Omega-3	Profilo cardiometabolico in contesti selezionati	Dose e terapia anticoagulante vanno considerate
Creatina	Forza, prestazione, supporto alla massa magra	È complementare all'allenamento, non sostitutiva
Isoflavoni	Possibile riduzione di alcuni sintomi	Risposta variabile e attenzione ai contesti clinici

Prima la carenza, poi la supplementazione

La nutraceutica è più efficace quando parte da un bisogno definito. Vitamina D bassa, apporto insufficiente di calcio, ridotta assunzione proteica o carenza di ferro richiedono strategie differenti. Somministrare un multicomponente a tutti rende difficile capire quale elemento sia utile e aumenta il rischio di eccessi.

La dose deve essere proporzionata all'obiettivo e alla durata. Anche micronutrienti essenziali possono diventare problematici quando l'assunzione supera a lungo la capacità di regolazione dell'organismo.

Vitamina D, calcio, magnesio e vitamina K

Vitamina D e calcio sono centrali per l'omeostasi minerale. Il calcio dovrebbe provenire soprattutto dagli alimenti quando possibile; la supplementazione colma la quota mancante quando l'apporto è insufficiente. Il magnesio partecipa a numerosi processi enzimatici e la sua integrazione ha senso soprattutto quando dieta, sintomi o condizioni cliniche suggeriscono un apporto inadeguato.

La vitamina K partecipa alla carbossilazione di proteine come osteocalcina e matrix Gla protein. L'interesse per K2 è biologicamente plausibile; le prove su esiti clinici duri non consentono di trasformarla in un trattamento sostitutivo dell'osteoporosi. Le persone in terapia con antagonisti della vitamina K richiedono particolare cautela.

Creatina, proteine e omega-3

Creatina e proteine appartengono a una strategia orientata alla funzione muscolare. La creatina mostra il beneficio più coerente quando viene associata all'allenamento contro resistenza. Gli omega-3 possono contribuire alla salute cardiovascolare e alla modulazione lipidica in specifici contesti; la dose dipende dall'obiettivo e non coincide con un generico uso 'antinfiammatorio'.

Nessuna di queste molecole sostituisce un programma di esercizio. Il nutriente sostiene l'adattamento; lo stimolo fisiologico determina la direzione principale dell'adattamento.

Isoflavoni e altri estratti

Gli isoflavoni devono essere considerati separatamente dagli ormoni. Possono esercitare una modulazione estrogenica debole e selettiva, con risposta variabile. L'uso di estratti ad alta dose richiede maggiore attenzione rispetto al consumo alimentare.

Altri prodotti, come cimicifuga, adattogeni o miscele per la menopausa, devono essere valutati per standardizzazione, interazioni e qualità delle evidenze. La dicitura 'naturale' non sostituisce la farmacologia.

Cicli e verifica

Molti nutraceutici non hanno ragione di essere assunti indefinitamente. Un ciclo con obiettivo e data di verifica permette di stabilire se esiste un beneficio. Se il parametro non migliora, occorre correggere la strategia invece di aggiungere automaticamente un'altra sostanza.

Il monitoraggio rende la nutraceutica parte della medicina e non una collezione di prodotti.

Nutraceutica: obiettivo prima del prodotto

Intervento	Obiettivo principale	Cautela
Vitamina D	Correggere insufficienza; salute ossea	Dose guidata da quadro clinico e monitoraggio
Calcio	Colmare apporto dietetico insufficiente	Evitare eccessi non necessari
Magnesio	Correggere apporto/carenza e supportare funzioni neuromuscolari	Considerare funzione renale
Creatina	Supportare forza e massa magra con esercizio	Non sostituisce allenamento; valutare contesto renale
Omega-3	Obiettivi cardiometabolici selezionati	Dose e interazioni dipendono dal caso
Isoflavoni	Modulazione fitoestrogenica	Evidenza variabile; attenzione agli estratti concentrati

Capitolo 34 — Exercise physiology

Sigla del capitolo: HIIT = High-Intensity Interval Training, allenamento intervallato ad alta intensità.

L'attività fisica è uno degli strumenti più potenti della transizione ormonale perché agisce contemporaneamente su muscolo, osso, metabolismo, sonno e sistema cardiovascolare. L'allenamento di forza deve occupare una posizione centrale; l'attività aerobica migliora capacità cardiorespiratoria e sensibilità insulinica; lavori più intensi possono essere aggiunti quando il profilo clinico lo permette.

Il programma efficace è progressivo. Il carico deve essere sufficiente a produrre adattamento ma compatibile con articolazioni, rischio di caduta, salute cardiovascolare e recupero. Nelle donne con osteoporosi avanzata la selezione degli esercizi richiede particolare attenzione, soprattutto per evitare movimenti ad alto rischio vertebrale.

Schema pratico

Forza 2-3 volte/settimana + attività aerobica regolare + lavoro su equilibrio e potenza quando appropriato + movimento quotidiano. La prescrizione deve essere personalizzata sulla capacità iniziale.

La forza come terapia di base

L'allenamento contro resistenza è uno degli interventi più importanti nella transizione menopausale perché agisce su forza, massa muscolare, sensibilità insulinica e stimolo osseo. Due o tre sedute settimanali ben programmate possono essere sufficienti per produrre adattamenti significativi se intensità e progressione sono adeguate.

La tecnica viene prima del carico. La progressione deve rispettare livello iniziale, patologie articolari, rischio di frattura e capacità di recupero. Nelle persone con osteoporosi severa alcuni movimenti richiedono adattamenti specifici, non l'abbandono dell'esercizio.

Aerobico e capacità cardiorespiratoria

L'attività aerobica migliora capacità cardiorespiratoria, pressione, metabolismo lipidico e sensibilità insulinica. Cammino veloce, bicicletta, nuoto e altre modalità possono essere combinate in base alle preferenze. Per l'osso tuttavia attività prive di carico non sostituiscono gli stimoli meccanici della forza e dell'impatto.

La dose settimanale deve crescere gradualmente. La regolarità conta più della ricerca di sedute estreme sporadiche.

HIIT: strumento, non obbligo

L'interval training ad alta intensità può aumentare rapidamente la capacità cardiorespiratoria in persone idonee. Non rappresenta però un requisito universale per la salute in menopausa. Una persona sedentaria, ipertesa o con sintomi cardiaci deve essere valutata e preparata prima di affrontare intensità elevate.

L'alta intensità ha valore quando è inserita in un programma progressivo. Usata senza base tecnica o recupero sufficiente può aumentare il rischio di infortunio e ridurre l'aderenza.

Potenza, equilibrio e prevenzione delle cadute

Con l'età si perde potenza più rapidamente della forza massima. Esercizi che insegnano a produrre forza con velocità controllata possono migliorare la capacità di reagire a uno squilibrio. Equilibrio, coordinazione e agilità devono quindi essere allenati insieme alla forza.

La prevenzione delle cadute non si ottiene soltanto con esercizi su superfici instabili. Vista, farmaci, pressione ortostatica, calzature, ambiente domestico e funzione vestibolare fanno parte dello stesso sistema.

Il recupero è parte dell'allenamento

Il muscolo si adatta tra una seduta e la successiva. Sonno insufficiente, deficit energetico severo e stress elevato possono ridurre la qualità del recupero. Aumentare continuamente il volume quando la prestazione peggiora non accelera l'adattamento.

Un programma efficace alterna stimolo e recupero, misura i progressi e modifica il carico quando cambiano età biologica, sintomi o condizioni cliniche.

Componenti di un programma settimanale

Componente	Frequenza indicativa	Obiettivo
Forza	2–3 sedute/settimana	Forza, massa muscolare, osso, metabolismo
Aerobico	Distribuito nella settimana	Capacità cardiorespiratoria e rischio metabolico
Potenza	1–2 richiami se appropriato	Reattività e funzione
Equilibrio/coordinazione	Brevi richiami frequenti	Prevenzione delle cadute
Mobilità	Secondo necessità	Mantenere escursione utile e qualità del movimento
Recupero	Programmazione quotidiana	Permettere l'adattamento allo stimolo

Capitolo 35 — Sonno, stress e ritmi circadiani

Sigla del capitolo: CBT-I = Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.

Il sonno frammentato può amplificare fame, insulino-resistenza, percezione del dolore e instabilità emotiva. In perimenopausa le vampate notturne possono essere una causa importante; non l'unica: apnea ostruttiva, sindrome delle gambe senza riposo, farmaci e ansia devono essere considerati.

Luce mattutina, orari regolari, attività fisica diurna e pasti coerenti con il ritmo sonno-veglia aiutano l'allineamento circadiano. La melatonina può essere utile in contesti specifici; un supplemento non corregge automaticamente un ritmo disorganizzato.

Il sonno cambia per molte ragioni

I risvegli in perimenopausa possono essere provocati da vampate, ansia, cambiamenti dell'umore, dolore, necessità di urinare o disturbi respiratori. Attribuire ogni insonnia agli estrogeni rischia di ignorare un'apnea ostruttiva o una vera insonnia cronica.

La valutazione deve distinguere difficoltà di addormentamento, risvegli frequenti, risveglio precoce e sonnolenza diurna. Russamento importante, pause respiratorie o eccessiva sonnolenza richiedono attenzione specifica.

Luce e orologio circadiano

La luce del mattino rappresenta uno dei principali sincronizzatori dell'orologio circadiano. Una buona esposizione diurna e una riduzione della luce intensa nelle ore che precedono il sonno aiutano a mantenere la separazione tra fase attiva e fase di riposo.

Orari molto irregolari, pasti tardivi e attività stimolanti fino a notte fonda possono indebolire questo segnale. La cronobiologia non richiede perfezione, richiede sufficiente regolarità.

Stress e sistema nervoso autonomo

Lo stress cronico modifica attenzione, tono autonomico e qualità del sonno. Tecniche respiratorie, rilassamento, meditazione o attività contemplative possono essere utili quando vengono scelte in base alla persona. Non devono però trasformare un problema sociale o clinico concreto in un semplice deficit di gestione emotiva.

L'esercizio fisico rappresenta uno dei più potenti regolatori dello stress perché modifica sia il metabolismo sia la risposta autonoma. La dose deve essere compatibile con il recupero.

CBT-I e igiene del sonno

L'igiene del sonno fornisce una base; l'insonnia cronica spesso richiede un intervento più strutturato. La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia, CBT-I, agisce su associazioni, tempi a letto, aspettative e comportamenti che mantengono il disturbo.

Quando le vampate sono la causa principale dei risvegli, trattare efficacemente i sintomi vasomotori può migliorare anche il sonno. Il percorso deve quindi partire dal meccanismo dominante.



PARTE IX — IL MASCHIO: OLTRE IL CONCETTO SEMPLIFICATO DI “ANDROPAUSA”

Nel maschio non esiste l'equivalente biologico della cessazione ovarica. Il testosterone tende a diminuire con l'età in modo graduale e molto variabile, mentre obesità, malattie croniche, farmaci e disturbi del sonno possono produrre riduzioni funzionali potenzialmente reversibili. Questa parte separa l'invecchiamento fisiologico dal vero ipogonadismo e chiarisce quando la terapia sostitutiva ha un razionale.

Obiettivo della parte

Nel maschio non esiste l'equivalente biologico della cessazione ovarica. Il testosterone tende a diminuire con l'età in modo graduale e molto variabile, mentre obesità, malattie croniche, farmaci e disturbi del sonno possono produrre riduzioni funzionali potenzialmente reversibili. Questa parte separa l'invecchiamento fisiologico dal vero ipogonadismo e chiarisce quando la terapia sostitutiva ha un razionale.

Capitolo 36 — Perché l'andropausa non è la menopausa maschile

Sigle del capitolo: LH = ormone luteinizzante; FSH = ormone follicolo-stimolante.

Nel maschio non esiste normalmente una cessazione gonadica brusca e universale equivalente alla menopausa. Il testosterone tende a ridursi gradualmente con l'età; l'andamento è molto variabile e dipende da salute generale, adiposità, farmaci e comorbidità. Per questo "andropausa" è un termine divulgativo utile soltanto se non viene interpretato come una diagnosi automatica.

L'ipogonadismo a esordio tardivo richiede la presenza di sintomi compatibili insieme a concentrazioni di testosterone inequivocabilmente e ripetutamente basse. La sola età, la sola stanchezza o un singolo valore di laboratorio non bastano.

Due biologie differenti

La menopausa deriva dall'esaurimento della funzione follicolare ovarica e produce una transizione relativamente definita. Nell'uomo non esiste un evento fisiologico universale equivalente. La spermatogenesi e la produzione di testosterone possono persistere in età avanzata con grande variabilità individuale.

Il termine andropausa è quindi utile nel linguaggio divulgativo soltanto se viene accompagnato da questa distinzione. In ambito clinico sono più precisi i concetti di ipogonadismo, deficit androgenico documentato e ipogonadismo a esordio tardivo.

Età e malattia si sovrappongono

Il testosterone tende a diminuire con l'età media della popolazione; una parte della riduzione riflette obesità, diabete, malattie croniche, farmaci, disturbi del sonno e ridotta attività fisica. Il problema non consiste nello stabilire un valore 'giusto per l'età' senza contesto; occorre capire perché il valore sia basso e se sia associato a sintomi specifici.

L'Endocrine Society ribadisce che la diagnosi richiede sintomi o segni compatibili insieme a concentrazioni inequivocabilmente e persistentemente basse. L'età da sola non costituisce un'indicazione alla terapia.

Fertilità e funzione gonadica

A differenza della menopausa, il declino androgenico non comporta necessariamente la perdita della fertilità. Un uomo può presentare testosterone ridotto e mantenere spermatogenesi, oppure può avere un problema di fertilità con testosterone nella norma.

Questa differenza diventa essenziale prima della terapia perché il testosterone esogeno sopprime LH e FSH e può ridurre drasticamente la produzione di spermatozoi.



Il significato corretto di “peri-andropausa”

Il termine peri-andropausa può descrivere in modo divulgativo una fase della vita nella quale composizione corporea, sonno, funzione sessuale e asse gonadico cambiano progressivamente. Non rappresenta però una categoria diagnostica formalmente equivalente alla perimenopausa.

Nel volume il termine viene utilizzato soltanto come ponte comunicativo. Ogni decisione clinica deve riferirsi a diagnosi definite e a misure ripetibili.

Take home message

L'andropausa non è la menopausa maschile. Nell'uomo esiste un declino molto più graduale e variabile; la diagnosi clinica riguarda l'ipogonadismo documentato, non l'età in sé.

Capitolo 37 — La transizione androgenica dell'uomo

Sigle del capitolo: SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin; GnRH = ormone di rilascio delle gonadotropine; LH = ormone luteinizzante; FSH = ormone follicolo-stimolante.

Con l'età può aumentare SHBG, modificando il rapporto tra testosterone totale e quota libera. L'obesità tende invece a ridurre SHBG e può abbassare il testosterone totale senza riflettere necessariamente lo stesso grado di deficit androgenico. Anche estradiolo e attività aromatasica hanno un ruolo nella fisiologia maschile, soprattutto in osso e funzione sessuale.

Il termine "peri-andropausa" può descrivere, a scopo divulgativo, la fase in cui compaiono progressivamente cambiamenti androgenici e metabolici. Non è però uno stadio diagnostico formalizzato come la perimenopausa femminile.

Asse ipotalamo-ipofisi-testicolo

GnRH ipotalamico stimola la secrezione ipofisaria di LH e FSH. LH agisce sulle cellule di Leydig sostenendo la produzione di testosterone; FSH partecipa alla regolazione delle cellule del Sertoli e della spermatogenesi. Testosterone ed estradiolo esercitano feedback sul sistema.

Il funzionamento è pulsatile e il testosterone presenta una variazione diurna più evidente negli uomini giovani. Questo spiega perché il momento del prelievo e lo stato di salute al momento dell'esame siano importanti.

SHBG e testosterone libero

La maggior parte del testosterone circola legata a SHBG e albumina. La quota libera è piccola ma biologicamente rilevante. Obesità e insulino-resistenza tendono a ridurre SHBG, mentre età avanzata, alcune epatopatie e ipertiroidismo possono aumentarla.

Un testosterone totale apparentemente basso con SHBG molto bassa non ha lo stesso significato di un valore identico con SHBG elevata. Nei casi dubbi la stima o la misura affidabile del testosterone libero aiuta a interpretare il quadro.

Aromatasi ed estradiolo maschile

Una parte del testosterone viene convertita in estradiolo dall'aromatasi. Nell'uomo l'estradiolo contribuisce alla salute ossea, alla funzione sessuale e alla regolazione dell'asse gonadico. Eliminare indiscriminatamente l'aromatizzazione con farmaci può quindi produrre conseguenze negative.

Il tessuto adiposo esprime aromatasi; il rapporto tra obesità, estrogeni e testosterone è più complesso di una semplice conversione aumentata. Insulina, infiammazione, SHBG e segnali ipotalamici partecipano al quadro.



Il ritmo biologico del testosterone

Deprivazione di sonno, malattia acuta, deficit energetico estremo e sovrallenamento possono ridurre temporaneamente il testosterone. Un prelievo eseguito durante una fase di malattia o dopo notti gravemente disturbate può quindi non rappresentare la condizione abituale.

La conferma su un secondo prelievo mattutino serve proprio a evitare diagnosi costruite su una variazione transitoria.

Capitolo 38 — Quando il calo del testosterone diventa ipogonadismo

Sigle del capitolo: LH = ormone luteinizzante; FSH = ormone follicolo-stimolante.

Sintomi sessuali, riduzione delle erezioni spontanee e calo del desiderio sono generalmente più specifici della sola stanchezza. Riduzione della massa muscolare, anemia, osteoporosi e alterazioni dell'umore possono essere presenti; richiedono una diagnosi differenziale. Obesità, diabete, apnea del sonno, oppioidi e malattie sistemiche possono ridurre il testosterone in modo funzionale o secondario.

Distinguere una forma primaria testicolare da una forma secondaria ipotalamo-ipofisaria è essenziale perché cambia l'inquadramento. LH e FSH sono quindi parte della diagnostica quando il testosterone è confermato basso.

Ipogonadismo primario e secondario

Nell'ipogonadismo primario il testicolo non risponde adeguatamente e LH o FSH tendono ad aumentare. Nell'ipogonadismo secondario il problema si colloca a livello ipotalamo-ipofisario e le gonadotropine risultano basse o inappropriatamente normali rispetto al testosterone ridotto.

Questa distinzione orienta la ricerca delle cause. Patologie testicolari, chemioterapia, alterazioni genetiche e danni locali appartengono a un percorso diverso rispetto a iperprolattinemia, patologie ipofisarie o soppressione funzionale centrale.

Il deficit funzionale potenzialmente reversibile

Obesità importante, malattie croniche, oppioidi, glucocorticoidi, apnea del sonno e severo deficit energetico possono ridurre l'attività dell'asse gonadico. In questi contesti il testosterone basso può essere in parte conseguenza del terreno biologico.

Riduzione del peso viscerale, trattamento dell'apnea, revisione dei farmaci e recupero nutrizionale possono migliorare il quadro in alcuni uomini. Questo non significa che ogni ipogonadismo sia reversibile, significa che la causa deve essere cercata prima di prescrivere.

Sintomi specifici e sintomi aspecifici

Riduzione della libido, diminuzione delle erezioni spontanee, infertilità e alcuni cambiamenti sessuali sono più suggestivi di deficit androgenico rispetto a stanchezza, aumento di peso o umore basso, che possono derivare da molte condizioni.

La diagnosi diventa più solida quando sintomi compatibili e biochimica concordano. Trattare un numero senza sintomi espone al rischio senza un beneficio clinico dimostrabile.

Fertilità prima della terapia

Il desiderio di paternità deve essere discusso prima di iniziare testosterone esogeno. La soppressione delle gonadotropine può ridurre la spermatogenesi e talvolta richiede mesi per recuperare dopo la sospensione.

Quando la fertilità è un obiettivo, il percorso appartiene all'andrologia e può richiedere strategie differenti dal testosterone sostitutivo.

Capitolo 39 — Diagnostica nel maschio

Sigle del capitolo: SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin; LH/FSH = ormoni luteinizzante/follicolo-stimolante; TSH = thyroid-stimulating hormone, ormone tireostimolante; PSA = prostate-specific antigen, antigene prostatico specifico; TRT = Testosterone Replacement Therapy, terapia sostitutiva con testosterone.

Passaggio	Indicazione pratica
1. Sintomi compatibili	Valutare sessualità, energia, massa muscolare, farmaci e comorbidità
2. Testosterone totale mattutino	Eseguire con metodica affidabile
3. Conferma	Ripetere in un'altra mattina se il valore è basso
4. SHBG / testosterone libero	Utile quando SHBG è alterata o il totale è borderline
5. LH e FSH	Distinguere ipogonadismo primario e secondario
6. Esami mirati	Prolattina, emocromo, ferro o imaging secondo il quadro

Errore da evitare

Prescrivere testosterone perché un singolo esame è basso. La diagnosi richiede sintomi compatibili e conferma biochimica ripetuta.

Due misurazioni mattutine

La diagnosi biochimica richiede testosterone totale misurato in almeno due occasioni separate, preferibilmente al mattino e in condizioni stabili. L'Endocrine Society raccomanda la conferma con un secondo prelievo mattutino a digiuno quando il primo risultato è basso.

Malattia acuta, restrizione calorica importante e sonno alterato possono ridurre temporaneamente il valore. La ripetizione non è burocrazia; serve a distinguere un segnale persistente da una fluttuazione.

Qualità del metodo analitico

Alle basse concentrazioni la precisione del metodo diventa importante. Metodiche standardizzate e, quando disponibili, tecniche di spettrometria di massa migliorano l'affidabilità. Il risultato deve essere interpretato rispetto all'intervallo e alla metodologia del laboratorio.

Quando SHBG è molto alta o molto bassa, il testosterone totale può essere fuorviante. Il testosterone libero può essere calcolato utilizzando testosterone totale, SHBG e albumina oppure misurato con metodiche adeguate; i semplici immunodosaggi diretti del libero sono meno affidabili.

LH, FSH e prolattina

Dopo avere confermato un testosterone basso, LH e FSH aiutano a distinguere ipogonadismo primario e secondario. La prolattina è indicata soprattutto in quadri secondari, perdita della libido non spiegata o sospetto ipofisario.

Valori molto bassi di testosterone associati a gonadotropine basse, cefalea, disturbi visivi o altre alterazioni ipofisarie possono richiedere ulteriori dosaggi e imaging. L'esame viene scelto dalla fisiologia, non da un pannello standard uguale per tutti.

Esami aggiuntivi secondo la causa

Ferritina e saturazione della transferrina possono essere utili quando si sospetta sovraccarico marziale; TSH e altri esami endocrini vengono richiesti quando il quadro lo suggerisce. Emocromo, profilo metabolico e PSA secondo età e rischio contribuiscono alla valutazione prima di un'eventuale terapia.

La diagnosi di ipogonadismo non termina con il testosterone. Deve spiegare la sede, la possibile causa, la reversibilità e le conseguenze terapeutiche.

Algoritmo biochimico essenziale nel maschio

Passaggio	Azione	Perché
1	Sintomi o segni compatibili	Evitare di diagnosticare un numero
2	Testosterone totale mattutino con metodo affidabile	Prima verifica biochimica
3	Ripetere in un'altra mattina se basso	Confermare persistenza
4	Valutare SHBG/testosterone libero se indicato	Chiarire risultati borderline o SHBG alterata
5	LH e FSH	Distinguere primario e secondario
6	Prolattina/altri esami secondo quadro	Ricercare la causa
7	Valutare fertilità e controindicazioni	Definire la terapia appropriata

Schema — Testosterone basso: non saltare i passaggi

Passaggio	Decisione
Valore basso isolato	Non diagnosticare ancora
Secondo valore mattutino basso + sintomi	Confermare quadro biochimico e clinico
LH/FSH	Localizzare primario vs secondario
Cause reversibili	Valutare obesità, sonno, farmaci, malattia, deficit energetico
Fertilità	Considerarla prima di qualsiasi TRT
Terapia	Solo dopo diagnosi e discussione del rapporto beneficio-rischio

Capitolo 40 — Terapia con testosterone

Sigle del capitolo: TRT = Testosterone Replacement Therapy, terapia sostitutiva con testosterone; LH/FSH = ormoni luteinizzante/follicolo-stimolante; TRAVERSE = Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-Term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men, studio clinico cardiovascolare; PSA = prostate-specific antigen, antigene prostatico specifico.

La terapia sostitutiva con testosterone è indicata nell'uomo con ipogonadismo documentato, dopo valutazione di cause, controindicazioni e obiettivi. Può migliorare alcuni sintomi sessuali, composizione corporea e densità ossea; non è una terapia universale della stanchezza né un trattamento anti-aging.

Il monitoraggio comprende risposta clinica, testosterone, ematocrito e valutazione prostatica secondo età e rischio. La terapia sopprime la spermatogenesi e non è appropriata nell'uomo che desidera mantenere fertilità senza un percorso specialistico. Un ematocrito eccessivamente elevato richiede rivalutazione della dose o della strategia.

Quando la TRT ha un'indicazione

La terapia sostitutiva con testosterone è destinata agli uomini con ipogonadismo documentato e sintomi o segni compatibili, dopo avere valutato cause e controindicazioni. Non è una terapia approvata semplicemente per aumentare energia, massa muscolare o prestazione in un uomo eugonadico.

Negli uomini anziani con valori ridotti senza una causa organica evidente la decisione deve essere particolarmente prudente. Benefici e rischi devono essere discussi individualmente invece di trasformare il declino legato all'età in una diagnosi automatica.

Formulazioni e profili di esposizione

Gel, iniezioni e altre formulazioni producono curve farmacocinetiche differenti. I gel offrono una titolazione relativamente flessibile ma richiedono attenzione al trasferimento cutaneo. Le formulazioni iniettive possono produrre picchi e valli diversi secondo il preparato e l'intervallo.

La scelta dipende da preferenze, costi, aderenza, rischio di eritrocitosi e possibilità di monitoraggio. Nessuna formulazione è la migliore per tutti.

Ematocrito, prostata e monitoraggio

Il testosterone può aumentare emoglobina ed ematocrito. Un aumento eccessivo richiede rivalutazione della dose, della formulazione e di cause associate come fumo o apnea notturna. La salute prostatica viene valutata in relazione a età, sintomi e rischio individuale prima e durante il trattamento.

Il monitoraggio comprende beneficio clinico, testosterone in un momento appropriato rispetto alla formulazione, emocromo e parametri selezionati. Continuare una terapia senza beneficio sintomatico non ha senso soltanto perché il valore ematico è salito.

Fertilità e soppressione dell'asse

Il testosterone esogeno riduce LH e FSH e può sopprimere la spermatogenesi. Un uomo che desidera figli deve saperlo prima della prima dose. La sostituzione non è equivalente a stimolare la produzione testicolare endogena.

Questo principio è uno dei motivi per cui la TRT non deve essere proposta con leggerezza nei maschi giovani o di mezza età che lamentano soltanto stanchezza o riduzione della performance.

Cardiovascolare: evitare slogan

Il rapporto tra testosterone e rischio cardiovascolare è stato a lungo discusso. Gli studi più recenti hanno ridotto alcune incertezze senza trasformare la TRT in una terapia priva di rischi. Nel trial TRAVERSE non è emerso un aumento significativo degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo trattato rispetto al placebo; sono però stati osservati segnali di sicurezza, tra cui una maggiore frequenza di embolia polmonare, e la Endocrine Society nel 2026 ha ribadito la necessità di diagnosi corretta, dosi sostitutive e valutazione individuale dei rischi. Né l'affermazione 'il testosterone protegge il cuore' né l'affermazione opposta descrivono adeguatamente le evidenze disponibili.

L'obiettivo rimane trattare un deficit documentato mantenendo valori fisiologici, controllando fattori di rischio e evitando dosi da performance.

Monitoraggio della TRT

Parametro	Prima del trattamento	Durante il follow-up
Sintomi/obiettivi	Definire il problema clinico	Verificare beneficio reale
Testosterone	Confermare deficit	Controllare esposizione nel momento appropriato
Emocromo/ematocrito	Baseline	Sorvegliare eritrocitosi
Prostata/PSA	Secondo età e rischio	Secondo linee guida e quadro clinico
Fertilità	Chiedere desiderio riproduttivo	TRT può sopprimere spermatogenesi
Rischio cardiometabolico	Valutazione globale	Continuare prevenzione indipendentemente dalla TRT

Capitolo 41 — Medicina integrata della transizione androgenica

Sigle del capitolo: SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin; TRT = Testosterone Replacement Therapy, terapia sostitutiva con testosterone.

Nel maschio con obesità viscerale, apnea del sonno, scarso sonno e sedentarietà, il testosterone basso può essere in parte conseguenza del terreno metabolico. La riduzione del grasso viscerale, l'allenamento di forza, il trattamento dell'apnea e una migliore qualità del sonno possono migliorare il quadro clinico e talvolta anche quello ormonale.

Questo non significa ritardare una terapia necessaria; significa evitare di confondere un segnale con la causa. La medicina integrata è particolarmente utile quando identifica fattori reversibili prima di trasformare ogni declino ormonale in un deficit da sostituire.

Ridurre il grasso viscerale

L'obesità rappresenta una delle associazioni più frequenti con testosterone ridotto. Il tessuto adiposo viscerale modifica insulina, infiammazione, SHBG e segnali centrali. Una riduzione di peso ottenuta preservando la massa muscolare può aumentare il testosterone in alcuni uomini con deficit funzionale.

La strategia deve evitare restrizioni estreme, perché un deficit energetico severo può sopprimere ulteriormente l'asse gonadico. Proteine adeguate, allenamento di forza e perdita di grasso graduale costituiscono un approccio più fisiologico.

Sonno e apnea ostruttiva

Il sonno insufficiente può ridurre temporaneamente il testosterone e peggiorare desiderio, energia e composizione corporea. L'apnea ostruttiva del sonno è particolarmente importante negli uomini con obesità, russamento e sonnolenza diurna.

Trattare l'apnea migliora salute cardiovascolare e qualità di vita indipendentemente dall'effetto sul testosterone. Prescrivere TRT senza riconoscere un disturbo respiratorio significativo significa trattare un numero lasciando attiva una causa importante.

Farmaci e alcol

Oppioidi, glucocorticoidi e alcuni altri farmaci possono modificare l'asse gonadico. Anche consumo eccessivo di alcol e malattie epatiche influenzano funzione testicolare e SHBG. La revisione farmacologica e dello stile di vita deve precedere la conclusione che il problema sia inevitabilmente legato all'età.

Quando un farmaco necessario contribuisce al deficit, la decisione richiede coordinamento con il medico prescrittore. La medicina integrata non implica sospendere autonomamente terapie efficaci.



Exercise physiology maschile

L'allenamento di forza aumenta capacità funzionale e massa muscolare anche senza modificare molto il testosterone basale. Questo punto è essenziale: molti benefici attribuiti informalmente all'"ottimizzazione ormonale" possono essere ottenuti direttamente attraverso lo stimolo meccanico.

Attività aerobica, forza, sonno e nutrizione migliorano il terreno metabolico sul quale opera l'asse endocrino. In alcuni uomini questo basta a normalizzare valori borderline; in altri migliora comunque salute e funzione anche quando resta necessario un trattamento specifico.



PARTE X — DONNA E UOMO: DUE TRANSIZIONI, NON DUE VERSIONI DELLO STESSO FENOMENO

L'ultima parte ricompone i diversi sistemi e confronta le due traiettorie endocrine senza forzarle in un'unica formula. Il filo conduttore è la personalizzazione: la biologia dell'età modifica le priorità; non elimina la possibilità di intervenire su capacità funzionale, composizione corporea, sonno, metabolismo, rischio osseo e cardiovascolare.

Obiettivo della parte

L'ultima parte ricompone i diversi sistemi e confronta le due traiettorie endocrine senza forzarle in un'unica formula. Il filo conduttore è la personalizzazione: la biologia dell'età modifica le priorità; non elimina la possibilità di intervenire su capacità funzionale, composizione corporea, sonno, metabolismo, rischio osseo e cardiovascolare.

Capitolo 42 — Menopausa e declino androgenico a confronto

Sigle del capitolo: MHT = Menopausal Hormone Therapy, terapia ormonale della menopausa; TRT = Testosterone Replacement Therapy, terapia sostitutiva con testosterone; SHBG = Sex Hormone-Binding Globulin.

Aspetto	Donna	Uomo
Evento biologico	Esaurimento follicolare con menopausa definibile	Declino generalmente graduale e variabile
Temporalità	Transizione relativamente concentrata nel tempo	Progressione distribuita su anni
Fertilità	Cessa con la menopausa	Può persistere in età avanzata
Diagnosi	Spesso clinica oltre i 45 anni	Richiede sintomi + testosterone basso confermato
Terapia ormonale	Indicata per specifici sintomi/condizioni	Indicata nell'ipogonadismo documentato
Errore tipico	Medicalizzare ogni sintomo o banalizzarlo	Confondere invecchiamento con deficit da trattare

Il confronto evidenzia un punto fondamentale: la medicina personalizzata non consiste nel rendere simmetrici fenomeni che non lo sono. La donna attraversa un evento riproduttivo definibile; l'uomo può sperimentare una riduzione androgenica progressiva; non un equivalente universale della menopausa.

Una cessazione contro un declino graduale

La menopausa naturale possiede un criterio temporale definito: dodici mesi di amenorrea dopo l'ultima mestruazione, in assenza di altre cause. Nell'uomo non esiste un giorno equivalente. Il testosterone può diminuire lentamente e in modo disomogeneo, con ampie differenze tra persone della stessa età.

Questa differenza modifica la diagnostica. Nella donna oltre 45 anni la diagnosi tipica è spesso clinica; nell'uomo l'ipogonadismo richiede necessariamente la concordanza tra sintomi e valori ripetutamente bassi.

Fertilità

La menopausa conclude la fertilità naturale femminile perché esaurisce la funzione follicolare. L'uomo può mantenere produzione di spermatozoi anche in età avanzata, sebbene qualità seminale e fertilità possano ridursi.

La terapia ormonale produce inoltre effetti opposti sulla fertilità: nella donna la MHT non ripristina la fertilità; nell'uomo la TRT può sopprimerla.

Sintomi e rischio

Vampate, modificazioni del ciclo e sindrome genitourinaria hanno una forte specificità per la transizione femminile. Nel maschio molti sintomi attribuiti al testosterone, come stanchezza e aumento del grasso, sono meno specifici e richiedono una diagnosi differenziale più ampia.

In entrambi i sessi il terreno biologico resta determinante. Muscolo, grasso viscerale, osso, sonno, metabolismo e sistema cardiovascolare possono cambiare con l'età indipendentemente dal singolo ormone.

Il punto comune: evitare la terapia automatica

La somiglianza più importante tra i due percorsi è metodologica: un cambiamento fisiologico non deve essere automaticamente medicalizzato e, nello stesso tempo, un problema clinico reale non deve essere banalizzato perché 'naturale'.

La terapia corretta nasce dall'incontro tra sintomi, rischio, diagnosi, obiettivi e preferenze. Questo principio vale sia per gli estrogeni sia per il testosterone.

Menopausa e declino androgenico a confronto

Aspetto	Donna	Uomo
Evento biologico	Cessazione della funzione follicolare	Declino graduale e variabile
Diagnosi tipica	Spesso clinica >45 anni	Sintomi + testosterone basso confermato
Fertilità	Termina naturalmente	Può persistere
Ormone dominante nel ragionamento	Estradiolo/progesterone	Testosterone con SHBG e gonadotropine
Terapia ormonale	MHT per indicazioni definite	TRT solo nell'ipogonadismo documentato
Rischio di eccesso diagnostico	Medicalizzare una fase fisiologica	Attribuire sintomi aspecifici al testosterone

Capitolo 43 — La personalizzazione

Sigla del capitolo: BMI = Body Mass Index, indice di massa corporea.

Personalizzare significa integrare età, sintomi, composizione corporea, storia clinica, genetica, farmaci, stile di vita e obiettivi. Non significa costruire terapie sempre più complesse. Spesso la personalizzazione più rigorosa porta a togliere interventi inutili, non ad aggiungerne.

Una buona strategia deve anche essere monitorabile: ogni intervento dovrebbe avere un obiettivo e un tempo di rivalutazione. Senza questa disciplina è facile attribuire miglioramenti spontanei a trattamenti inefficaci o continuare terapie che non stanno producendo beneficio.

Personalizzare significa definire il problema

La stessa parola menopausa comprende persone con bisogni molto diversi. Alcune cercano sollievo dalle vampate, altre devono prevenire fratture, altre ancora presentano soprattutto disturbi genitourinari o metabolici. La personalizzazione inizia dalla priorità e non dal prodotto.

Il piano deve distinguere obiettivi a breve termine, come il controllo dei sintomi, da obiettivi a lungo termine, come mantenimento della forza, riduzione del rischio cardiovascolare e prevenzione della fragilità.

Fenotipo metabolico e composizione corporea

Circonferenza vita, massa muscolare, pressione, glicemia, lipidi e livello di attività fisica aiutano a descrivere il terreno metabolico. Una persona normopeso con poca massa muscolare può richiedere una strategia diversa da una persona con obesità viscerale pur avendo lo stesso BMI.

L'obiettivo terapeutico deve quindi includere la funzione. Aumentare la forza o ridurre il grasso viscerale può essere più importante di raggiungere un peso teorico.

Genetica ed epigenetica senza determinismo

Varianti genetiche possono modificare metabolismo lipidico, trombosi, risposta ai farmaci o rischio di alcune malattie. L'epigenetica descrive invece modificazioni regolatorie influenzate anche dall'ambiente. Nessuna delle due giustifica pannelli commerciali indiscriminati senza una decisione clinica collegata.

Una storia familiare accurata rimane spesso più utile di un test genetico esteso. La genetica deve essere richiesta quando esiste un quesito definito e una possibilità concreta di cambiare prevenzione o terapia.

Preferenze e tollerabilità

Due trattamenti con efficacia simile possono avere un valore molto diverso per persone differenti. Via di somministrazione, frequenza, effetti avversi, costi e percezione del rischio influenzano l'aderenza.

La decisione condivisa non significa delegare alla persona una scelta tecnica senza informazioni. Significa spiegare benefici, limiti e alternative in modo comprensibile e integrare le preferenze nella decisione clinica.

Capitolo 44 — Transizioni ormonali e longevity

La longevity non consiste nel riportare artificialmente l'organismo ai livelli ormonali dei trent'anni. L'obiettivo razionale è prolungare la durata della vita in buona funzione, preservando muscolo, osso, metabolismo, capacità cardiovascolare, cognizione e autonomia. In questo quadro gli ormoni sono una componente, non il centro assoluto del programma.

La persona con patologie croniche non è esclusa da un programma di longevity; spesso ne ha maggiore bisogno, purché il percorso sia clinicamente competente e personalizzato. Interventi standardizzati o protocolli ormonali aggressivi possono essere particolarmente rischiosi proprio nei soggetti più vulnerabili.

Longevity non significa mantenere ormoni da trentenne

L'invecchiamento modifica fisiologicamente molte concentrazioni endocrine. Non esiste la prova che riportare indiscriminatamente ogni ormone ai livelli della giovinezza prolunghi la vita. Una strategia di longevity seria mira piuttosto a conservare riserva funzionale e a ridurre il tempo trascorso con disabilità e malattie prevenibili.

Gli ormoni diventano uno strumento quando esiste un'indicazione clinica. Non sono il centro di un programma di longevità e non sostituiscono esercizio, sonno, prevenzione cardiovascolare, alimentazione e controllo delle patologie croniche.

Muscolo come riserva di autonomia

Forza e potenza determinano la capacità di alzarsi, salire scale, recuperare da una malattia e prevenire cadute. Preservare il muscolo durante la transizione ormonale significa costruire una riserva che diventerà ancora più importante nei decenni successivi.

La massa muscolare svolge anche una funzione metabolica. Una maggiore capacità di utilizzare glucosio e acidi grassi riduce il carico su pancreas, fegato e tessuto adiposo.

Osso e prevenzione precoce

La frattura da fragilità è spesso il risultato di decenni di perdita ossea, debolezza e rischio di caduta. La menopausa offre una finestra utile per riconoscere rapidamente chi sta perdendo osso e per intervenire prima che compaia la frattura.

La strategia include carico meccanico, proteine, vitamina D e calcio adeguati, prevenzione delle cadute e terapia farmacologica quando il rischio lo richiede. La longevità senza autonomia non rappresenta un obiettivo sufficiente.

Cervello, sonno e relazioni

La qualità della vita in età avanzata dipende anche da sonno, capacità cognitiva, relazioni e salute mentale. La transizione ormonale può rendere alcuni di questi sistemi più vulnerabili; offre anche l'occasione per riorganizzare abitudini che erano diventate incompatibili con il recupero.



Longevity significa mantenere adattabilità. Un organismo capace di rispondere al carico, recuperare, dormire e utilizzare l'energia in modo efficiente possiede una riserva funzionale maggiore di un organismo apparentemente 'ottimizzato' soltanto nei valori di laboratorio.

Fermati un attimo

Il programma di longevity più efficace non è quello che produce il pannello ormonale più "giovane". È quello che conserva più a lungo forza, autonomia, capacità metabolica e adattabilità.

Capitolo 45 — Miti, semplificazioni ed errori frequenti

Mito	Correzione
“La menopausa è una malattia”	È una transizione fisiologica, anche se può richiedere trattamento dei sintomi e prevenzione del rischio.
“Essendo naturale non bisogna fare nulla”	La fisiologia può modificare rischio e qualità della vita: valutare non significa patologizzare.
“Più estrogeni o testosterone significa più giovinezza”	Gli ormoni hanno finestre fisiologiche; il sovradosaggio può causare danno.
“Bioidentico significa sicuro”	La struttura identica all’ormone umano non elimina dose, effetti avversi e controindicazioni.
“La serotonina intestinale va direttamente al cervello”	La 5-HT periferica non attraversa direttamente la barriera ematoencefalica.
“Un testosterone basso significa terapia”	Servono sintomi compatibili e conferma biochimica ripetuta.

Il filo conduttore di questi errori è la ricerca di spiegazioni semplici per sistemi complessi. La divulgazione utile non deve né complicare inutilmente né eliminare le distinzioni che rendono una decisione sicura.

Mito 1 — La menopausa è una malattia

La menopausa è una fase fisiologica. Può però aumentare la vulnerabilità di alcuni sistemi e produrre sintomi importanti. Riconoscere la fisiologia non significa ignorare il bisogno di cura.

Mito 2 — Essendo naturale non va trattata

Anche il dolore del parto è naturale e può essere trattato. Il criterio non è la naturalità del fenomeno bensì l'impatto sulla persona, il rischio e la disponibilità di interventi efficaci e sicuri.

Mito 3 — Gli ormoni sono sempre pericolosi

Rischio e beneficio dipendono da molecola, dose, via, età, timing e storia clinica. Una condanna indistinta della terapia ormonale è tanto imprecisa quanto la sua prescrizione universale.

Mito 4 — Bioidentico significa più sicuro

Bioidentico descrive la struttura molecolare. Non certifica qualità, dose o sicurezza. Farmaci regolamentati possono essere bioidentici; preparazioni composte richiedono indicazioni precise e non sono automaticamente superiori.

Mito 5 — Un test salivare permette di costruire la dose perfetta

La variabilità biologica e analitica impedisce di usare i pannelli salivari come metodo routinario per titolare la terapia menopausale. La risposta clinica e il profilo di rischio restano centrali.

Mito 6 — I fitoestrogeni sono estrogeni naturali equivalenti

Isoflavoni e lignani esercitano attività molto più debole e selettiva. Possono essere interessanti nel contesto alimentare o in alcuni prodotti; non replicano la farmacologia dell'estradiolo.

Mito 7 — La serotonina dell'intestino va al cervello

La serotonina periferica non attraversa direttamente la barriera ematoencefalica in quantità fisiologicamente significative. L'intestino comunica con il cervello attraverso vie nervose, immunitarie, metaboliche e attraverso il metabolismo del triptofano.

Mito 8 — Un testosterone basso richiede testosterone

Nel maschio servono sintomi compatibili e almeno due valori mattutini persistentemente bassi. Occorre inoltre cercare la causa e considerare fertilità, farmaci, obesità, sonno e malattie concomitanti.

Mito 9 — Più integratori significano più prevenzione

Un protocollo efficace può essere breve. Gli interventi vengono scelti sulla base di carenze, obiettivi e prove; ciò che non produce un beneficio misurabile deve essere rivalutato.

Mito 10 — Longevity significa ringiovanire i valori ormonali

La longevità clinicamente rilevante riguarda funzione, autonomia e riduzione del rischio. Conservare muscolo, osso, capacità cardiorespiratoria e salute metabolica conta più dell'inseguimento di un numero tipico della giovinezza.

Dieci errori in una pagina

Errore	Correzione
"È naturale, quindi non si cura"	Si tratta quando sintomi o rischio lo richiedono
"Gli ormoni sono sempre pericolosi"	Il rischio dipende da persona, molecola, dose e via
"Bioidentico = sicuro"	Bioidentico descrive la struttura, non la sicurezza
"Saliva = dose perfetta"	Non è un metodo validato per titolare routinariamente la MHT
"Fitoestrogeni = estrogeni deboli equivalenti"	Sono modulatori vegetali con effetti selettivi e variabili
"La 5-HT intestinale va al cervello"	I compartimenti periferico e centrale sono separati dalla BBB
"FSH normale esclude perimenopausa"	FSH oscilla e la diagnosi tipica è clinica
"T basso = TRT"	Servono sintomi, conferma e ricerca della causa
"Più integratori = più salute"	Conta l'obiettivo, non il numero dei prodotti
"Longevity = ormoni da giovane"	Longevity significa funzione e rischio ridotto

CONCLUSIONI — ACCOMPAGNARE IL CAMBIAMENTO, NON COMBATTERE IL TEMPO

Le transizioni ormonali appartengono alla biologia della vita. Esse non devono essere né trasformate in malattie né ignorate quando modificano salute, funzione o qualità della vita. La buona medicina riconosce questa doppia verità e costruisce interventi proporzionati alla persona.

Nella donna, la menopausa è un evento fisiologico definito, preceduto da una fase di instabilità endocrina che può durare anni. Nell'uomo, il declino androgenico è più graduale e l'ipogonadismo richiede criteri clinici e biochimici precisi. In entrambi i sessi, la terapia ormonale può essere preziosa quando esiste un'indicazione; diventa pericolosa quando viene proposta come scorciatoia universale contro l'invecchiamento.

La medicina integrata offre il suo contributo migliore quando rafforza ciò che rende l'organismo resiliente: muscolo, osso, sonno, metabolismo, attività fisica, nutrizione, intestino, equilibrio circadiano e gestione competente delle patologie croniche. L'obiettivo non consiste nel combattere il tempo bensì nell'attraversarlo mantenendo la maggiore capacità funzionale possibile.

Messaggio finale

Comprendere il cambiamento permette di scegliere meglio. L'ormone non è il nemico e non è la soluzione universale: è uno dei segnali di una rete biologica che deve essere letta nel suo insieme.

GLOSSARIO E SIGLE

Termine / sigla	Significato
5-HT	5-idrossitriptamina, serotonina.
25(OH)D	25-idrossivitamina D, principale marker ematico dello stato vitaminico D.
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists.
AMH	Anti-Müllerian Hormone, ormone antimülleriano; marker della riserva follicolare.
ApoB	Apolipoproteina B, proteina strutturale delle principali particelle lipoproteiche aterogene.
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, analisi dell'impedenza bioelettrica.
BIS	Bioelectrical Impedance Spectroscopy, spettroscopia di impedenza bioelettrica.
BMI	Body Mass Index, indice di massa corporea.
CBT-I	Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia.
DHEA	Deidroepiandrosterone, precursore steroideo prodotto soprattutto dal surrene.
DHEA-S	Deidroepiandrosterone solfato, forma solfatata circolante del DHEA.
DHT	Diidrotestosterone, androgeno derivato dal testosterone tramite 5-alfa-reduttasi.
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry, densitometria ossea a doppia energia.
ECG	Elettrocardiogramma.
Equol-producer	Persona il cui microbiota intestinale è capace di trasformare la daidzeina in equolo in quantità apprezzabili.
ERα / ERβ	Estrogen receptor alpha/beta, recettori estrogenici alfa e beta.
Estroboloma	Insieme delle funzioni/geni microbici intestinali coinvolti nel metabolismo e nel ricircolo degli estrogeni.
FMP	Final Menstrual Period, ultima mestruazione spontanea; stadio 0 nella classificazione STRAW+10.
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool, algoritmo per la stima del rischio di frattura a 10 anni.
FSH	Follicle-stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante, gonadotropina ipofisaria.
GABA	Gamma-aminobutyric acid, acido gamma-aminobutirrico, neurotrasmettitore inibitorio.
GH	Growth hormone, ormone della crescita.
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide, peptide enteroendocrino incretinico.
GLP-1	Glucagon-like peptide-1, peptide enteroendocrino incretinico.
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone, ormone ipotalamico di rilascio delle gonadotropine.
GSM	Genitourinary Syndrome of Menopause, sindrome genitourinaria della menopausa.
HIFEM	High-Intensity Focused Electromagnetic, tecnologia elettromagnetica focalizzata ad alta intensità.
HIIT	High-Intensity Interval Training, allenamento intervallato ad alta intensità.
HSDD	Hypoactive Sexual Desire Disorder, disturbo da desiderio sessuale ipoattivo.
ISSWSH	International Society for the Study of Women's Sexual Health.
KNDy	Neuroni ipotalamici che coesprimono kisspeptina, neurochinina B e dinorfina.
LDL / LDL-C	Low-density lipoprotein / colesterolo trasportato dalle LDL.
LH	Luteinizing hormone, ormone luteinizzante, gonadotropina ipofisaria.
Lp(a)	Lipoproteina(a), particella lipoproteica a forte determinazione genetica.
MEC	Matrice extracellulare.
MHT	Menopausal Hormone Therapy, terapia ormonale della menopausa.

NICE	National Institute for Health and Care Excellence, organismo britannico che produce linee guida e valutazioni sanitarie.
NK1 / NK3	Recettori 1 e 3 della neurochinina.
OPG	Osteoprotegerina, regolatore del sistema RANK/RANKL.
PSA	Prostate-Specific Antigen, antigene prostatico specifico.
PTH	Parathyroid hormone, ormone paratiroideo.
PYY	Peptide YY, peptide enteroendocrino coinvolto anche nella sazietà.
RANK / RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor κ B / RANK Ligand, sistema chiave nella regolazione degli osteoclasti.
SERT	Serotonin transporter, trasportatore della serotonina.
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin, glicoproteina epatica che lega gli ormoni sessuali e ne modifica la quota libera.
SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina.
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.
STRAW+10	Stages of Reproductive Aging Workshop +10, sistema di stadiazione dell'invecchiamento riproduttivo femminile.
TBS	Trabecular Bone Score, indice derivato dall'immagine DXA che fornisce informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare.
TPH1 / TPH2	Triptofano-idrossilasi 1/2, enzimi limitanti della sintesi della serotonina periferica/centrale.
TRAVERSE	Trial cardiovascolare sulla terapia con testosterone in uomini con ipogonadismo e rischio cardiovascolare aumentato.
TRT	Testosterone Replacement Therapy, terapia sostitutiva con testosterone.
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone, ormone tireostimolante.
Perimenopausa	Intervallo che comprende la transizione menopausale e, in STRAW+10, si estende fino al completamento del primo anno dopo la FMP.
Bioidentico	Ormone con struttura molecolare identica a quella dell'ormone umano corrispondente; non è sinonimo di naturale, galenico o privo di rischi.
Serotonina libera	Piccola quota extracellulare/plasmatica di serotonina non contenuta nelle piastrine, immediatamente disponibile per i recettori periferici.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29:767-794.
- ACOG. Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy. Clinical Consensus No. 6. *Obstet Gynecol*. 2023;142:1266-1273. Reaffirmed 2026.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10. *Menopause*. 2012;19:387-395.
- Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1-15.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause. *Menopause*. 2014;21:924-932.
- Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4660-4666.
- Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3489-3510.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715-1744.
- Grossman M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1067-1075.
- Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition. *Hum Reprod Update*. 2007;13:559-565.
- Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from SWAN. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:489-501.
- McCarthy MM, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17:317.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161:264-276.
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007;132:397-414.
- Ervin SM, Li H, Lim L, et al. Gut microbial beta-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome. *J Biol Chem*. 2019;294:18586-18599.
- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
- Compston J, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364-376.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-2381.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:321-333.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the WHI randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-1368.

Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126:859-876.

Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15004.

Cano A, Marshall S, Zolfaroli I, et al. The Mediterranean diet and menopausal health: an EMAS position statement. *Maturitas.* 2020;139:90-97.

Phillips SM, Winett RA. Uncomplicated resistance training and health-related outcomes. *Curr Sports Med Rep.* 2010;9:208-213.

Candow DG, Forbes SC, Kirk B, Duque G. Current evidence and possible future applications of creatine supplementation for older adults. *Nutrients.* 2021;13:745.

World Health Organization. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: WHO; 2020.

National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: identification and management. NICE guideline NG23. Published 12 November 2015; last updated 15 April 2026.

Endocrine Society. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-1744.

The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023;30:573-590.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use. Washington, DC; 2020.

National Institute for Health and Care Excellence. Fezolinetant for treating moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause. Technology appraisal guidance TA1143. Published 31 March 2026.

U.S. Food and Drug Administration. Lynkuet (elinzanetant) capsules: approval for moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause. Approval date 24 October 2025.

Endocrine Society. Statement on Testosterone Replacement Therapy. 16 July 2026.

L'Autore

Giovanni Chetta



Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia e biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – Settembre 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.