

MENOPAUSA CHIRURGICA VS. FIOLOGICA. SESSUALITÀ, QUALITÀ DI VITA E PATOLOGIE

Angelo Cagnacci, Serenella Arangino, Renata Zanin, Marianna Cannoletta, Alberto Bacchi-Modena, Francesco Saverio Pansini, Gioacchino Mollica, Gloria Bonaccorsi, Nunzio Giullini, Annibale Volpe

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Angelo Cagnacci

Dipartimento Integrato Materno Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

Via del Pozzo 71, 41100 Modena (MO) Italia

tel: +39 59 4224511; fax: +39 59 4224394; e-mail: cagnacci@unimore.it

ABSTRACT

Surgical menopause, in particular ovariectomy, is often assimilated to physiological menopause, although the endocrine environment is different in the two conditions. Ovariectomy in premenopause induces a greater risk for osteoporotic fractures, for cardiovascular diseases, but also for anxiety, depression, reduced libido, reduced verbal memory and possibly cerebral degenerative diseases. Ovariectomy after the menopause may also be associated with a higher risk of cardiovascular diseases. Thus, consequences of ovariectomy should be taken into account when proposing preventive ovariectomy for estrogen related diseases but mainly when proposed for the prevention of future ovarian neoplasm in non at risk women undergoing surgery for benign uterine diseases. In hysterectomized women the possibility to administer estrogens without progestins, furnishes advantages on mood, on the risk of breast cancer, and likely on cardiovascular risk. Estrogen therapy is efficacious in preventing osteoporotic fractures and in decreasing the risk of cardiovascular diseases. Androgen co-administration may be useful for reduced libido. Prior to perform an ovariectomy woman should be accurately counselled about the long term risk of the procedure and the possibility to perform an adequate prevention of these risks by estrogen and eventual androgen administration.

Key words: *menopause; ovariectomy*

RIASSUNTO

La menopausa chirurgica, identificata soprattutto dall'asportazione delle ovaie, e la menopausa fisiologica sono spesso considerate come un'unica entità benché l'assenza delle ovaie induca un quadro endocrino essenzialmente diverso. L'asportazione delle ovaie in epoca premenopausale ha importanti effetti; predispone ad un maggiore rischio di fratture osteoporotiche, ad un maggiore rischio di patologie cardiovascolari ma anche un maggiore incidenza di disturbi del tono dell'umore sotto forma di ansietà e depressione, riduzione del desiderio sessuale e riduzione della memoria verbale con maggiore incidenza di patologie degenerative cerebrali. Ma anche l'asportazione delle ovaie in epoca postmenopausale potrebbe essere associata ad un maggior rischio di patologia cardiovascolare. Gli effetti dell'ovariectomia devono quindi essere presi in considerazione quando si voglia o si pensi di eseguire una ovariectomia profilattica per patologie estrogeno-dipendenti ma soprattutto per la prevenzione del tumore ovarico in paziente tuttavia non a rischio ed operate per altri tipi di patologia. La donna senza utero tuttavia presenta il vantaggio di poter effettuare una terapia ormonale sostitutiva con soli estrogeni senza associazione progestinica. La terapia con soli estrogeni non sembra associarsi ad un importante rischio di neoplasia mammaria, ad una maggiore protezione cardiovascolare ed ad un minore impatto sul tono dell'umore. Inoltre essa protegge completamente dal maggior rischio di osteoporosi e di patologie cardiovascolari. L'associazione con androgeni, ripristina un normale quadro endocrino e può avere importanti implicazioni nel campo del desiderio sessuale. Prima di eseguire una ovariectomia è necessario un adeguato counselling delle conseguenze che esse può indurre e della prevenzione che può essere fatta con la somministrazione di estrogeni ed eventualmente androgeni.

Parole chiave: *menopausa; ovariectomia*

INTRODUZIONE

La menopausa chirurgica lo stato conseguente ad un intervento di ovariectomia bilaterale. Negli U.S.A. vengono eseguiti circa 600.000 interventi di isterectomia all'anno, 1/3 prima dei 60 anni di età e la maggior parte per patologia benigna. Durante l'intervento

di isterectomia l'ovariectomia profilattica, cioè l'asportazione di ovaie sane, è eseguita nel 37% delle pazienti inferiori ai 45 anni e nel 68% delle pazienti superiori ai 45 anni. L'ovariectomia profilattica è nata con l'intento di prevenire il tumore ovarico e di ridurre il rischio di re-intervento per un'eventuale patologia ovarica che potrebbe subentrare successivamente. Praticando

l'ovariectomia profilattica durante l'isterectomia a tutte le pazienti di età superiore ai 40 anni si è calcolato che negli U.S.A. si effettuerebbero 300.000 ovariectomie all'anno, ciò porterebbero a prevenire 1000 casi di tumore ovario tenendo conto della prevalenza di 24000 nuovi carcinomi per anno.

Quadro Endocrino

La menopausa sia spontanea che chirurgica è caratterizzata dalla perdita degli ormoni ciclicamente prodotti dai follicoli ovarici. Nella menopausa naturale la funzione ovarica scompare lentamente in molti anni finché il ciclo mestruale cessa; al contrario le donne in premenopausa alle quali sono state rimossi chirurgicamente utero ed ovaie subiscono un'improvvisa e drastica diminuzione nei livelli di estrogeni e progesterone circolanti. La menopausa non si associa ad una brusca diminuzione degli androgeni ovarici che diminuiscono nel periodo precedente alla menopausa (1,2). Nella menopausa fisiologica gli androgeni (androstenedione e testosterone) sono del 50% più bassi rispetto alla donna in fase fertile, ma continuano ad essere prodotti dall'ovaio con una produzione che aumenta progressivamente con l'età (3). Nella menopausa chirurgica gli androgeni ovarici diminuiscono improvvisamente ed i loro livelli sono inferiori a quelli presenti nella menopausa fisiologica; il testosterone è presente infatti in quantità inferiori alla metà (110 pg/ml contro i 290 pg/ml)(3,4). Anche l'annessiectomia eseguita in post-menopausa porta ad importanti variazioni ormonali inducendo una diminuzione del 42% del testosterone e del 26% dell'estrone (5). Il testosterone diminuisce anche nelle pazienti che hanno subito un'isterectomia con conservazione degli annessi, ma in maniera meno marcata rispetto alle pazienti ovariectomizzate (6).

Sintomatologia Climaterica

La sindrome vasomotoria, caratterizzata principalmente dalle vampate di calore e dalle sudorazioni notturne, è l'espressione clinica di alterazioni dei meccanismi di termoregolazione che hanno sede nell'ipotalamo. Tali alterazioni sono dovute a modificazioni indotte dalla carenza degli ormoni sessuali sull'attività di alcuni neurotrasmettitori e neuromodulatori quali serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina, oppioidi. Le donne sottoposte ad isterectomia con conservazione degli annessi, specialmente quelle tra i 39 e i 41 sembrano mostrare sintomi vasomotori e genito-urinari più accentuati delle donne che affrontano la fase climaterica alla stessa età (6).

In alcuni studi il crollo dei livelli di estradiolo conseguente all'ovariectomia si associa a sintomi vasomotori più severi e frequenti (7). Le vampate di calore severe, che comportano quindi problemi nelle azioni quotidiane delle pazienti, affliggono approssimativamente il 90% delle donne sottoposte ad ovariectomia e il 50% delle donne in menopausa fisiologica (6).

Disturbi Psicologici

Le modificazioni del tono dell'umore in peri e post-menopausa sono da attribuire ad un mix di alterazioni neuroendocrine e condizioni psicologiche, culturali e sociali.

Nella menopausa chirurgica le alterazioni psicologiche potrebbero derivare dalla combinazione dell'intervento di asportazione dell'utero e dalla caduta dei livelli ormonali conseguenti all'asportazione dell'ovaio. In studi iniziali, con un disegno sperimentale non appropriato si segnalavano un aumento di problemi psicologici e psichiatrici nelle donne isterectomizzate

(8). Studi più recenti e controllati hanno invece dimostrato che il benessere psicologico e la qualità di vita migliorano dopo isterectomia (9) e che non esiste differenza tra donne in menopausa chirurgica e fisiologica.

Un fattore importante da considerare è tuttavia la causa che porta all'isterectomia; le pazienti sottoposte ad isterectomia per sanguinamenti uterini anomali dopo l'intervento mostrano un miglioramento della qualità di vita rispetto al periodo precedente (10).

Studi che riportano l'effetto dell'ovariectomia associata all'isterectomia mostrano una aumento dell'ansietà e depressione rispetto alle donne in cui le ovaie sono state conservate (11-15).

Disturbi della Capacità Intellettiva fino alla Demenza

Con deficit cognitivo si intendono una serie di alterazioni delle capacità cognitive che comprendono il deficit della memoria a breve e a lungo termine, il calo della capacità verbale e di concentrazione e la difficoltà ad acquisire nuove informazioni fino allo sviluppo della demenza. Durante la transizione menopausale non si assiste ad un significativo decremento della memoria e della capacità cognitiva della paziente (16,17). Un importante quesito è se la menopausa chirurgica abbia conseguenze più deleterie. Recenti studi indicano che le donne che vanno incontro ad ovariectomia prima dei 45 anni sono a maggiore rischio di disturbi degenerativi cerebrali quali il morbo di Parkinson (18), ma i risultati sui deficit cognitivi non sono chiari e concordi (19).

Uno degli indici legato alla successiva comparsa di demenza di Alzheimer è un deterioramento della memoria verbale o episodica. Alcuni dati sembrano indicare che la menopausa chirurgica influisce negativamente sulla memoria verbale a breve termine. Sia l'età dell'ovariectomia, sia gli anni dall'intervento sono correlati alle performance con punteggi migliori quando la chirurgia avviene più tardi nella vita di una donna (20).

Disturbi della Sessualità

Per normale funzione sessuale si intende la presenza di un desiderio attivo (la libido è il bisogno fisico e mentale che motiva la ricerca di una attività sessuale) e la capacità di ottenere un rapporto sessuale soddisfacente. Una normale funzione sessuale è garantita dall'integrità dei substrati nervosi, muscolari, vascolari, dall'ambiente ormonale e dall'integrità delle strutture corticali e ipotalamo limbiche; il sistema neuroendocrino è il sistema che supporta il desiderio sessuale che è modulato a sua volta da meccanismi emozionali e cognitivi (21).

L'isterectomia può influire negativamente sulla sessualità causando danni di tipo fisico e psicologico che possono essere aggravati dalla carenza ormonale indotta dall'ovariectomia associata.

- *Danno Fisico*

L'isterectomia potrebbe influenzare la sessualità attraverso 3 meccanismi:

- 1) Alterazione dei rami simpatici del plesso ipogastrico, che regolano la lubrificazione e la sensibilità degli organi genitali e governano la componente motoria dell'orgasmo; alterazione dei rami parasimpatici che regolano la vasocongestione.
- 2) L'assenza stessa dell'utero potrebbe essa stessa alterare il piacere sessuale in quanto la sua elevazione e la sua contrazione sono coinvolte rispettivamente nelle fasi di eccitamento e di orgasmo.

3) Alcune procedure chirurgiche di ricostruzione del pavimento pelvico, come ad esempio la plicatura dell'elevatore dell'ano, sembrano aumentare l'incidenza di dispareunia. La trigonite, un'altra frequente causa di dispareunia, può essere dovuta alla carenza estrogenica ma anche ad errori di tecnica chirurgica, quali la mancata sutura dei margini dell'elevatore dell'ano o la chiusura dei margini troppo in alto. Anche l'applicazione di una sling sottouretrale con metodica TVT, che di solito migliora o lascia inalterata la funzione sessuale, può compromettere seriamente la capacità di avere un orgasmo a causa del danneggiamento del nervo dorsale del clitoride, attraverso il quale è trasmesso il braccio afferente del riflesso orgasmico (22). È importante tuttavia notare che eventuali alterazioni sessuali non si manifestano maggiormente con una tecnica rispetto all'altra, avendosi la stessa frequenza con tecniche di isterectomia addominale totale, subtotale e vaginale. L'American Cancer Society sostiene che le donne che prima dell'isterectomia raggiungevano l'orgasmo possono farlo anche dopo a meno che la chirurgia non comporti la rimozione del clitoride o del tratto inferiore della vagina (vagina corta o stenosi vaginali da radioterapia) e non comprometta l'innervazione pelvica.

- *Alterazione Psicologica*

L'utero è considerato storicamente non soltanto come organo sessuale, ma come fonte di energia e vitalità, utile per il mantenimento della giovinezza e dell'attrazione. L'isterectomia viene considerata una perdita a livello narcisistico e una ingiunzione brutale poiché separa il materno dal femminile. Ancora oggi molte donne sono convinte che l'isterectomia possa influenzare la loro sessualità e potenzialità di attrazione. Anche se numerosi studi riportano che l'immagine di sé e la funzione sessuale non peggiorano dopo l'intervento (23-29), in un sottogruppo di pazienti i disturbi psicologici peggiorano (30) e la sessualità può peggiorare soprattutto se sono rimosse le ovaie (31). Stati depressivi preesistenti si associano però spesso ad una maggiore dispareunia, secchezza vaginale, riduzione della libido ed anorgasmia (28). Un fattore importante da considerare è l'indicazione che ha reso necessaria l'isterectomia. Nelle pazienti oncologiche gioca un ruolo fondamentale la condizione depressiva che spesso si associa alla malattia, l'alterazione dell'immagine di sé e le variazioni ormonali che non possono essere contrastate dalla somministrazione di ormoni esogeni.

Benché molte conseguenze negative attribuite all'isterectomia siano correlate al naturale processo di invecchiamento (32), l'atto chirurgico potrebbe rappresentare un fattore capace di mettere in evidenza difficoltà preesistenti con se stessi ed il proprio partner, mettendo in luce conflitti di coppia irrisolti. È perciò necessario considerare tutti quei fattori che possono influire positivamente o negativamente sulla funzione sessuale e stabilire metodi di valutazione standardizzati. Aiutare le pazienti ed il loro partner ad affrontare serenamente i cambiamenti potrebbe essere l'obiettivo del nostro lavoro di preparazione all'intervento (23).

- *Carenza Ormonale e Disordine Sessuale Ipoattivo (HSDD)*

Gli androgeni ed in particolare il testosterone esercitano effetti sull'organizzazione e sull'attivazione della risposta

sessuale. A livello del S.N.C, il testosterone promuove la libido e a livello periferico influenza la fisiologia vaginale e clitoridea. L'insufficienza androgenica della postmenopausa e soprattutto della post-isterectomia (1,2,4) può associarsi ad un ridotto desiderio sessuale e ad una ridotta sensibilità dei genitali dalla quale deriva una ridotta ricettività che si manifesta con disturbi dell'eccitazione e dell'orgasmo.

In menopausa naturale la percentuale di donne con disturbi sessuali è di circa il 40% contro il 16% di donne in fase fertile (33).

L'ovariectomia induce una riduzione della frequenza coitale e del desiderio sessuale, una maggiore difficoltà nel raggiungimento dell'orgasmo e problemi della funzione sessuale (34-36). In donne in menopausa chirurgica di età inferiore ai 49 anni i disturbi sessuali compaiono in circa il 30% delle donne (vs. 16% di donne di pari età), e in donne ovariectomizzate in età avanzata la percentuale è di circa il 46% (vs. 40% di donne di pari età) (33,37).

Non tutti gli studi sono concordi nell'attribuire il declino della sessualità o del benessere della donna ovariectomizzata al calo di androgeni (38), ma la maggior parte degli autori è concorde nel sostenere che gli androgeni influiscano positivamente sulla sessualità, anche se ogni donna, a seguito di una variabilità interindividuale, esprime una sensibilità diversa verso il testosterone.

Con la menopausa può aumentare la prevalenza di un vero e proprio disturbo chiamato disordine sessuale ipoattivo (HSDD) che è definito il persistente o ricorrente deficit e/o assenza di pensieri/fantasie sessuali e/o ricettività sessuale che causa distress o difficoltà interpersonali (39, 40). La prevalenza dell'HSDD è di circa il 7% nella donna in fase fertile per raggiungere il 16% in donne giovani in menopausa chirurgica e leggermente più bassa in menopausa chirurgica di età avanzata (12%) o fisiologica (9%) (33).

Rischio Osteoporotico

Il periodo post-menopausale e la cessazione della funzione ovarica sono associati con una rapida perdita ossea (41). Certamente la perdita ossea è causata in larga parte dalla mancanza di estrogeni, ma le donne in post-menopausa hanno livelli più bassi anche di numerosi altri steroidi sessuali (42). Il testosterone e l'androstenedione prodotti dall'ovaio possono servire come substrato per la produzione extragonadica di estrogeni dopo la menopausa (43). La funzione ovarica è un'importante fattore che condiziona la perdita di osso specialmente nei primi 8-10 anni dopo la menopausa (44). Una donna settantenne ha perso un 11% del suo osso per la menopausa e un 18% in funzione dell'età (45). La menopausa indotta chirurgicamente è considerata un fattore di rischio per l'osteoporosi perché mancano i cambiamenti ormonali preparatori della menopausa fisiologica e la riduzione più marcata di androgeni riduce l'entità della conversione periferica degli ormoni androgeni in estrogeni. Il BMD della colonna vertebrale dopo 5 anni dalla menopausa risulta ridotto del 21,5% in donne ovariectomizzate contro il 16,8% di donne in menopausa fisiologica (46). Gli ultrasuoni al calcagno mostrano valori molto più bassi in donne ovariectomizzate in un'età tra i 65-70 anni rispetto alle pazienti in menopausa fisiologica (47). In una simulazione statistica si è calcolato che in una coorte di 10000 donne che hanno subito una ovariectomia profilattica in corso di isterectomia tra i 50 e i 54 anni senza l'assunzione successiva di

terapia estrogenica si hanno 158 donne in più morte per frattura al bacino (48).

La menopausa precoce sia naturale che chirurgica, è associata con la mancanza di estrogeni che risulta in una bassa densità minerale ossea in un'età più avanzata. Non c'è evidenza però che l'ovariectomia in età fertile provochi una perdita di osso maggiore ed un maggior rischio di frattura rispetto alla menopausa precoce.

Rischio Cardiovascolare

Durante l'età fertile l'incidenza delle malattie cardiovascolari è maggiore nell'uomo che nella donna. Nelle donne le patologie cardiovascolari insorgono mediamente 10 anni dopo.

La menopausa fisiologica si associa ad un aumento delle LDL, ma i valori di LDL sono ancora maggiori nella menopausa chirurgica (49), così come lo sono i trigliceridi, il glucosio e l'insulina (50). L'associazione di queste alterazioni compone la sindrome metabolica, fattore di rischio maggiore per la patologia cardiovascolare (51), e la sindrome metabolica è più frequente nelle pazienti ovariectomizzate (52).

Il rischio di sviluppare aterosclerosi carotidea (49), e coronaria (53) è maggiore nelle pazienti ovariectomizzate rispetto a quelle in menopausa fisiologica, così come lo è l'incidenza di malattie cardiovascolari con un rischio relativo (RR) di 1.14 (intervallo di confidenza(CI), 0.86-1.51) per la menopausa fisiologica e di 2.62 (CI, 2.05-3.35) per l'ovariectomia (54).

E' importante considerare l'età della paziente al momento dell'intervento chirurgico. Una ovariectomia bilaterale in donne fertili si associa alla comparsa di alterazioni tipiche della sindrome metabolica che mettono la donna a maggior rischio di patologia cardiovascolare (55,56) Prima dei 45 anni l'ovariectomia bilaterale comporta un maggior rischio cardiovascolare per la donna (57). Un maggior rischio cardiovascolare si osserva anche nella donne che vanno incontro a menopausa precoce (RR 1.27, CI 1.14-1.43) ma il rischio è maggiore nelle donne in cui la causa della menopausa precoce sia l'ovariectomia bilaterale (RR 4.55, CI 2.56-8.01) (54,58). Il rischio di avere un infarto del miocardio è doppio in donne che abbiano eseguito un'ovariectomia in un'età inferiore ai 55 anni, e diminuisce del 6% per ogni anno che l'ovariectomia viene posticipata dopo la menopausa (59).

Valutazione Complessiva sull'Aspettativa di Vita

Le pazienti ovariectomizzate prima dei 45 anni hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a quelle in menopausa fisiologica (60), questo fenomeno è dovuto all'alta prevalenza di sindrome metabolica che le pone a maggior rischio di sviluppare diabete mellito e malattie cardiovascolari. L'ovariectomia tra i 45 ed i 50 anni induce ancora un lieve incremento di mortalità per tutte le cause. Considerando tutte le pazienti in cui l'ovariectomia è stata eseguita ad un'età superiore ai 50 anni non si è riscontrato un aumento di mortalità (60).

Tuttavia, una proiezione statistica su dati ottenuti da grossi studi internazionali di prevalenza di patologie e di mortalità (cardiovascolare, osteoporotica, neoplastica) legate allo stato menopausale, pone un accento critico sull'ovariectomia eseguita dopo i 50 anni (61). La proiezione indica che nelle donne non a rischio di patologia tumorale ovarica, la conservazione degli annessi fino a 65 anni si associa a benefici di sopravvivenza a lungo termine. Le donne che tra i 50 e i 54 anni conservano le ovaie dopo un'isterectomia hanno una probabilità di sopravvivere

fino a 80 anni del 62% verso il 54% delle donne ovariectomizzate; questa differenza dell'8% è principalmente dovuta al fatto che meno donne muoiono di malattie cardiovascolari e di fratture del bacino. Secondo questa proiezione il punto di equivalenza in termini di mortalità con la menopausa fisiologica si raggiungerebbe ad un'età di 65 anni per l'ovariectomia.

Terapia Ormonale Sostitutiva

- *Terapia Estrogenica ed Estroprogestinica*

La terapia ormonale sostitutiva rappresenta il presidio più efficace per la cura dei disturbi vasomotori. La terapia ormonale esercita anche effetti migliorativi su alcuni disturbi psicologici e su alcune funzioni intellettive.

Le pazienti alle quali vengono somministrati estrogeni da soli o in combinazione con androgeni subito dopo l'ovariectomia bilaterale mantengono le stesse performance nei test cognitivi, compresi i test di memoria (62). Al contrario, gli estrogeni esogeni non aumentano in maniera significativa le performance sui test di abilità spaziali e di memoria visuale (63). Il momento di inizio della terapia ormonale svolge un ruolo importante poiché la terapia estrogenica apporta beneficio durante quella "finestra critica" attorno alla menopausa (64); infatti gli studi che riportano effetti positivi sono quelli in cui la terapia è stata somministrata subito dopo l'intervento.

Il momento di inizio della terapia è fondamentale anche per quanto riguarda la malattia di Alzheimer: gli studi osservazionali suggeriscono anche se non concordemente (65) che l'utilizzo precoce di ormoni potrebbe essere protettivo nei confronti dello sviluppo della malattia di Alzheimer (62,66-68), mentre lo studio WHIMS mostra che l'inizio tardivo aumenta il rischio di demenza (69,70,71).

La terapia estroprogestinica o estrogenica si associa ad una riduzione della perdita di massa ossea ed ad una riduzione delle fratture vertebrali, femorali ed a tutti i siti (72,73). Nelle donne in menopausa fisiologica la terapia ormonale sostitutiva si esegue con estroprogestinici per prevenire il rischio di neoplasia endometriale, mentre nelle donne in menopausa chirurgica l'aggiunta di progestinici non è necessaria. La terapia estroprogestinica combinata continua risulta la modalità di somministrazione più sicura in quanto non è associata a rischio di iperplasia o neoplasia (74). La diversità di approccio terapeutico tra menopausa fisiologica e chirurgica comporta importanti differenze in termini di effetti collaterali e controindicazioni.

Il progestinico, aggiunto all'estrogeno può portare vantaggi quali il miglioramento dei disturbi vasomotori, soprattutto nei minimi dosaggi estrogenici, ma anche alcuni effetti negativi quali l'incremento dei disturbi dell'umore, la tensione mammaria e addominale, l'incremento di peso, il peggioramento dei sintomi di androgenizzazione, tipici dei progestinici androgenici, e la sonnolenza, indotta dal progesterone naturale. L'aggiunta di un progestinico aumenta leggermente il rischio di neoplasia della mammella, questo incremento è stimato di circa 0.8 su 1000 donne ogni anno dopo 4 anni (73,75). Il rischio di cancro alla mammella sembra maggiore nei pazienti che assumono progestinici sintetici piuttosto che il progesterone naturale, che in effetti non sembra aumentare il rischio di neoplasia mammaria (76). Al

contrario della terapia estroprogestinica la terapia estrogenica da sola non si associa ad un aumento del carcinoma della mammella che nello studio WHI sembra addirittura ridotto durante terapia (0.3 su 1000) (76).

La somministrazione di estroprogestinici aumenta il rischio cardiovascolare in donne in postmenopausa avanzata. Questo effetto non è evidente con la terapia estrogenica da sola. Inoltre, in pazienti ovariectomizzate precocemente l'estrogeno terapia sembra avere un ruolo protettivo per le malattie cardiovascolari (77-79). Anche l'aumento di mortalità evidenziato con simulazione statistica in donne ovariectomizzate prima dei 65 anni è completamente antagonizzato dalla terapia estrogenica (61).

La somministrazione di estrogeni associati a progestinici incrementa inoltre il rischio tromboembolico maggiormente rispetto ai soli estrogeni (7 vs. 2 casi su 1000 in donne tra i 50 e 59 anni). Questo aumento è evidente con la somministrazione di estrogeni per via orale e con progestinici androgenici (80), ed è più evidente più evidente in età avanzata (>60 anni) (80,81).

• *Terapia Androgenica*

La terapia estrogenica potrebbe da sola non essere sufficiente a trattare i disturbi sessuali e si è visto che aggiungendo agli estrogeni il testosterone si ottiene un miglioramento del desiderio, della frequenza coitale e del trofismo vaginale (82). Gli androgeni nella donna svolgono numerose funzioni, regolano lo stato di benessere generale modulando l'energia e l'umore con l'aumento delle beta endorfine (83) ed influenzano la libido e la soddisfazione sessuale; inoltre gli androgeni hanno effetto sulla massa ossea, sulla massa muscolare e sulla pelle (84,85). Gli androgeni calano fisiologicamente nella donna con l'invecchiamento fino alla menopausa e nel decennio successivo per poi subire un lieve incremento in tarda età (3). L'ovariectomia induce una marcata riduzione di androgeni circolanti e la mancanza dell'incremento in donne in tarda età (1,3). La terapia cortisonica induce una riduzione degli androgeni surrenalici, e la terapia estrogenica una riduzione degli androgeni ovarici, sia per una riduzione dello stimolo gonadotropinico sulle ovaie, sia per l'incremento che essi danno delle proteine leganti gli steroidi sessuali (86).

La carenza androgenica è difficilmente quantificabile dal punto di vista biochimico in quanto i kit commerciali per la misurazione del testosterone mancano di sensibilità e riproducibilità (87). Non esiste una definizione chiara del deficit androgenico nella donna, in quanto non sono descritte chiare sindromi cliniche imputabili alla mancanza di androgeni. La carenza androgenica si definisce pertanto come un insieme di sintomi clinici in presenza di bassi livelli di testosterone e normale status estrogenico (88). I sintomi e i segni della carenza androgenica sono astenia, diminuzione del desiderio sessuale, peggioramento dello stato di benessere, perdita dei peli pubici, osteopenia ed addirittura osteoporosi (86,88). In questi casi può essere utile la supplementazione con testosterone.

Le modalità di somministrazione del testosterone sono molteplici, ma l'unica approvata dalla Food and Drug Administration per l'utilizzo nella donna è quella transdermica mediante cerotto. Il cerotto al testosterone è stato recentemente messo in commercio in Italia ed, in

associazione con la terapia estrogenica, trova indicazione nelle pazienti ovariectomizzate con desiderio sessuale ipoattivo. Dopo 24 settimane il desiderio sessuale e l'attività sessuale aumentano, il distress ed il disagio diminuiscono significativamente nelle pazienti trattate con testosterone rispetto alle pazienti trattate con placebo (89,90). Oltre alla funzione sessuale il cerotto al testosterone sembra migliorare la funzione cerebrale, lo stato di benessere, la massa muscolare e potrebbe anche agire sul metabolismo osseo. L'effetto sulle funzioni cognitive, l'umore, la risposta sessuale, la libido e la risposta emozionale è dovuto all'azione degli androgeni sulla plasticità sinaptica, alla regolazione della differenziazione cellulare, della proliferazione, dell'apoptosi e dell'espressione genica. Recenti studi suggeriscono che la somministrazione di androgeni stimola l'anabolismo delle proteine muscolari nelle donne anziane (91).

La somministrazione di 300 mcg di testosterone per via transdermica non porta ad aumento dell'irsutismo e dell'acne, anche se è stato segnalato un aumento delle depilazioni facciali (92). Il testosterone provoca una riduzione delle HDL, che non si osserva però con l'utilizzo transdermico, una riduzione delle SHBG, che potrebbero associarsi ad un aumentato rischio cardiometabolico e un aumento dell'ematocrito (93). Il testosterone in vitro inibisce la crescita delle cellule endometriali umane, ma in vivo non ci sono conclusioni sulla sicurezza endometriale (94). Il testosterone associato agli estrogeni sembra inibire la crescita endometriale causata dai soli estrogeni (95). Per quanto riguarda il tumore al seno negli studi in vitro gli androgeni inibiscono la proliferazione mediata dagli estrogeni e stimolano l'apoptosi delle linee cellulari. Negli studi eseguiti sulle scimmie il testosterone antagonizza gli effetti degli estrogeni somministrati da soli o associati al progesterone sul tessuto mammario (85). Allo stesso modo nella donna in postmenopausa l'associazione del testosterone alla terapia ormonale sostitutiva sembra antagonizzare l'effetto deleterio della terapia ormonale sostitutiva sull'incidenza di tumore al seno (96). Una recente review sottolinea che in base ai dati attualmente in letteratura la terapia sostitutiva con testosterone può essere usata con sicurezza nelle donne senza un aumentato rischio cancro al seno o all'endometrio (97), anche se non ci sono ancora dati definitivi (98).

Utilizzo della Terapia Ormonale in Pazienti Isterectomizzate per Patologie Estrogeno-Dipendenti.

L'utilizzo dell'estrogeno terapia in pazienti isterectomizzate per patologie estrogeno-dipendenti pone grossi dubbi, il timore più grande è il rischio di ricorrenza della malattia.

In pazienti isterectomizzate per un carcinoma endometriale la terapia estrogenica non è controindicata in maniera assoluta anche se in caso di sintomi climaterici non severi è consigliabile l'utilizzo di terapie non ormonali o estrogeni ad uso topico a basse dosi. Se i sintomi persistono e sono debilitanti si può valutare attentamente la somministrazione di estrogeni in pazienti nelle quali al momento dell'isterectomia la malattia era limitata all'utero (99,100). Più dell'85% delle donne operate per cancro endometriale possono beneficiare della terapia estrogenica, soprattutto se di età inferiori ai 40 anni. Da alcuni studi è risultato che in pazienti isterectomizzate per carcinoma endometriale la somministrazione

di estrogeni non aumenti il rischio di ricorrenza di carcinoma endometriale e di morte (101). Inoltre, le pazienti che usano terapia ormonale sostitutiva sembrano avere un intervallo libero da malattia più lungo rispetto alle pazienti che non ne fanno uso (101). La decisione di usare la terapia estrogenica in donne in menopausa che hanno avuto un carcinoma endometriale dovrebbe essere individuata sulla base dei potenziali rischi e benefici, considerando fattori prognostici quali: la profondità dell'invasione, la differenziazione, il tipo cellulare, il profilo di rischio individuale (39). La società di ostetricia e ginecologia del Canada (SOGC) raccomanda l'uso della terapia estro-progestinica ed estrogenica in donne trattate per carcinoma endometriale dopo un attento counselling solo in pazienti considerate a basso rischio cioè che hanno avuto un carcinoma endometriale allo stadio I, di grado I o II e con un'invasione miometriale inferiore al 50%. Un regime a base di soli progestinici ha anch'esso alcuni benefici dimostrati nel ridurre i sintomi vasomotori. L'uso di questo regime trova il suo potenziale beneficio nella capacità di decidualizzare le cellule ben differenziate di carcinoma endometriale presenti, così da ritardare la proliferazione. L'uso dei progestinici nel cancro endometriale metastatico è stato supportato da osservazioni cliniche. Di solito si tende ad usare la terapia estro-progestinica alla dose minima per eliminare i sintomi.

Un'altra patologia anch'essa estrogeno dipendente che pone particolari dubbi nella somministrazione della terapia ormonale sostitutiva è l'endometriosi; si teme una riattivazione della malattia o una sua trasformazione maligna. Durante l'intervento di isterectomia e annessiectomia non è sempre tecnicamente possibile rimuovere tutti i foci endometrioidici ed inoltre a livello della superficie peritoneale apparentemente normale è stata dimostrata la presenza di microscopici impianti (102,103). Durante la terapia con estro-progestinici il rischio di ricorrenza della malattia è basso (dall'1.2 al 7%) (104,105), la ricorrenza è più frequente nelle donne con isterectomia totale con conservazione degli annessi. I fattori di rischio della ricorrenza dell'endometriosi in seguito alla terapia ormonale sostitutiva sono: sviluppo peritoneale severo, chirurgia incompleta.

Attualmente l'approccio terapeutico usato più di frequente consiste nell'attendere un significativo intervallo di tempo prima di iniziare qualsiasi tipo di terapia per permettere ad eventuali impianti residui di andare in atrofia. Un altro approccio alternativo, non ancora supportato da studi clinici adeguati, è usare contraccettivi orali a basse dosi in combinata continua

o progesterone da solo immediatamente dopo l'intervento, inducendo una pseudo-gravidanza (106,107).

CONCLUSIONI

Concludendo l'interruzione della funzione ovarica indotta chirurgicamente o tramite farmaci o terapie radianti andrebbe riservata solo in casi selezionati, e nelle situazioni previste dai protocolli di trattamento validati dalla comunità scientifica. Sarebbe utile definire un'età o ancor meglio una serie di criteri personalizzabili sulla paziente che funzionino da cut-off per aiutare il chirurgo a decidere se effettuare o no l'ovariectomia profilattica.

Nuove ricerche dovrebbero porsi l'obiettivo di chiarire gli effetti dell'isterectomia e dell'ovariectomia sulla salute mentale e fisica delle pazienti. È necessario definire se la menopausa chirurgica possa essere assimilata alla menopausa fisiologica per quanto riguarda i disturbi psicologici, cognitivi, sessuali e vasomotori, le alterazioni del metabolismo, il rischio osteoporotico, oncologico, cardiovascolare e di incontinenza urinaria oppure debba essere considerata un capitolo a se stante nel quale i disturbi non sono più da considerarsi quali evoluzione di un processo fisiologico, ma come complicanza dell'intervento chirurgico che sta alla base.

Nei casi in cui la funzione ovarica debba essere soppressa è necessario un counselling appropriato per la scelta della terapia farmacologica più efficace. L'uso di soli estrogeni pone tuttavia meno problemi rispetto all'utilizzazione di estroprogestinici e consente una applicazione più generalizzata e più prolungata. Ancora da definire è il miglior tipo di terapia da eseguire in pazienti che abbiano eseguito una ovariectomia per patologia maligna endometriale o per endometriosi.

La somministrazione di testosterone si è dimostrata un trattamento efficace contro il calo del desiderio sessuale nelle donne in menopausa chirurgica, la sua somministrazione a breve termine sembra essere sicura, ma per verificarne la sicurezza a lungo termine sono necessari nuovi dati sul rischio cardiovascolare e oncologico, in particolare per gli effetti sulla mammella, prima di poterne fare un uso più generalizzato. Gli studi ora disponibili dimostrano che il testosterone, oltre che alle donne ovariectomizzate, potrebbe giovare alle donne in menopausa fisiologica, in menopausa precoce, alle pazienti non responders agli estrogeni e alle pazienti con anorgasmia. L'utilizzo in queste pazienti va ulteriormente valutato.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53.
2. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-30.
3. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:645-51
4. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-76.
5. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040-3.
6. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Everaerd WT, et al. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:765-71.
7. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985;8:261-8.
8. Gath D, Cooper P, Day A. Hysterectomy and psychiatric disorder: I. Levels of psychiatric morbidity before and after hysterectomy. *Br J Psychiatry* 1982;140:335-42.
9. Kuppermann M, Varner R, Summitt R, et al. Effect of hysterectomy vs. medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning. *JAMA* 2004;291:1447-55.
10. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and cost with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004;291:1456-63.
11. Carlson K, Miller B, Fowler F. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994;83:556-65.
12. Rowe M, Kanouse D, Mittman B, et al. Quality of life among women undergoing hysterectomies. *Obstet Gynecol* 1999;93:915-21.
13. Ryan M, Dennerstein L, Pepperell R. Psychological aspects of hysterectomy: a prospective study. *Br J Psychiatry* 1989;154:516-22.
14. Lambden M, Bellamy G, Ogburn-Russell L, et al. Women's sense of well-being before and after hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997;26:540-8.
15. Kjerulff K, Langenberg P, Rhodes J, et al. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95:319-26.
16. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;572-9.
17. Kok HS, Kuh D, Cooper R, van der Schouw YT, et al. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006;13:19-27.
18. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-9.
19. Vearncombe KJ, Hons BPS, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early induced menopause? *Menopause* 2009; 16:1:188-198.
20. Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, et al. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:29-36.
21. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:318-23.
22. Achtari C, Dwyer PL. Sexual function and pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 993-1008.
23. Yazbeck C. La fonction érotique après hystérectomie *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2004 ;32: 49-545.
24. Roovers J-PW, van der Bom JG, van der Vaart CH, et al. Hysterectomy and sexual wellbeing: prospective observational study of vaginal hysterectomy, subtotal abdominal hysterectomy, and total abdominal hysterectomy *BMJ* 2003;327:774-8.
25. Boschert, S. Life, sex seen no better after supracervical hysterectomy. *Int Med News* 2005; 38:46.
26. Roussis NP, Waltrous L, Ker A, et al. Sexual response in the patient after hysterectomy: Total abdominal versus supracervical versus vaginal procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1427-8.
27. Thakar R, Ayers S, Calrkson P et al. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002 ;347: 1318-25.
28. Rhodes JC, Kjerulff KH, Langeberg PW, et al. Hysterectomy and Sexual Functioning *JAMA* 1999;282:1934-41.
29. Flory N, Bissonnette F, Amsel RT, et al. The psychosocial outcomes of total and subtotal hysterectomy: A randomized controlled trial. *J Sex Med* 2006;3:483-91.
30. Flory N, Bissonette F, Binik YM. Psychosocial effects of hysterectomy. *Journal of Psychosomatic Research* 2005; 59:117- 29.
31. Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:97-101.
32. Helstrom L, Sorbom D, Backstrom T. Influence of Partner Relationship on sexuality after subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 74:142-6.
33. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, et al. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006;3:212-22.
34. Nathorst-Böös J, von Schoultz B, Carlström K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-93.
35. Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC. The brief index of sexual functioning for women (BISF-W): a new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations. *Menopause* 2000;7:350-63.
36. McHorney CA, Rust J, Golombok S, et al. Profile of Female Sexual Function: a patient-based, international, psychometric instrument for the assessment of hypoactive sexual desire in oophorectomized women. *Menopause* 2004;11:474-83.
37. Zussman L, Zussman S, Sunley R, et al. Sexual response after hysterectomy-oophorectomy: recent studies and reconsideration of psychogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:725-9.

38. Aziz A, Brännström M, Bergquist C, et al. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril* 2005;83:1021-8.
39. ACOG committee opinion Hormone Replacement Therapy in Women Treated for Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73:283-4.
40. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163: 888-93.
41. Ravn P, Hetland-Lund M, Overgaard K, et al. Premenopausal and postmenopausal changes in bone mineral density of the proximal femur measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994;9:1975-80.
42. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:847-59.
43. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Rev* 2002;23:279-302.
44. Riggs LJ, Melton III LJ. Medical progress: involuntional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986;314:1676-86.
45. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update* 2003;9:207-22.
46. Pansini F, Bagni B., Bonaccorsi G., et al. Oophorectomy and spine bone density: evidence of a higher rate of bone loss in surgical compared with spontaneous menopause. *Menopause* 1995;2:109-15.
47. Drozdowska B. Quantitative ultrasound measurements at the calcaneus in natural and surgically induced menopause. *Maturitas* 2006 10;53:107-13.
48. Parker WH, Broder MS, Liu Z et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:354-61.
49. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82:391-7.
50. Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL. Hysterectomy, oophorectomy, and heart disease risk factors in older women. *Am J Public Health*. 1997; 87:676-80.
51. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812-9.
52. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH et al. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83.
53. Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639-47.
54. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
55. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, et al. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur J Cancer* 2009 ;45:82-9.
56. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, et al. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83.
57. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16:15-23.
58. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause* 2007;14:562-6.
59. Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005;106:219-26.
60. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:821-8.
61. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, et al. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause* 2007;14:580-5.
62. Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-5.
63. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-95.
64. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170-2.
65. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63:101-7.
66. Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.
67. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123-9.
68. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause*. 2005;12:12-7.
69. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA* 2003;289:2651-62.
70. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
71. Rapp SR, Espeland MA, Shumakoer SA et al. WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2663-72.
72. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Women's Health Initiative Investigator. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
73. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
74. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000;107:1392-400.

75. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
76. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.
77. Joakimsen O, Bonnaa KH, Stensland-Bugge E, et al. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: the Tromso Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525-30.
78. Lokkegard E, Jovanovic Z, Kantarci F et al. The association of hormone therapy. *Maturitas* 2006;266:96-100.
79. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, et al. vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005;66:295-306.
80. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
81. UK Public Assessment report; Hormone replacement therapy: safety update, 2007. *Drug Safety Update, MHRA* 2007; 1:2-5.
82. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. *Sexual behavior and neuroendocrine responses. J Reprod Med* 1998;43:847-56.
83. Maia H Jr, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in the climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:12-20.
84. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003;24:152-82.
85. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003;10:292-8.
86. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4):S72-6.
87. Guay AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. *Fertil Steril* 2002; 77 4:S83-8.
88. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
89. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-33.
90. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52.
91. Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, et al. Androgen therapy induces muscle protein anabolism in older women. *Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3844-9.
92. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000 7;343:682-8.
93. Bataille V, Perret B, Evans A, et al. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2005;179;2:369-73.
94. Brenner RM, Slayden OD, Nayak NR, et al. A role for the androgen receptor in the endometrial antiproliferative effects of progesterone antagonists. *Steroids* 2003;68:1033-9.
95. Zang H, Sablin L, Masironi B, et al. Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2169-75.
96. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, et al. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause* 2004;11:531-5.
97. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 2009;6:8-18.
98. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. APHRODITE Study Team. *N Engl J Med* 2008;359:2005-17.
99. McDonnell BA, Twiggs LB. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: new perspectives after the heart and estrogen progestin study and the Women's Health Initiative. *J Low Genit Tract Dis* 2006;10:92-101.
100. Creasman WT. Hormone replacement after cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17:493-9.
101. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
102. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-4.
103. Redwine DB, Yocum LB. A serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:648-51.
104. Ranney B. Endometriosis. 3. Complete operations. Reasons, sequelae, treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1971;15;109:1137-44.
105. Hickman TN, Nannoum AB, Hinton EL, et al. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:673-7.
106. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:620-32.
107. Moghissi KS. Pseudopregnancy induced by estrogen-progestogens or progestogens alone in the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:221-32.