

REPRONEWS

Organo ufficiale della Società Italiana della Riproduzione®

Anno 16 • N. 2 • Dicembre 2014

XXII Week-End Clinico SIdR

 Società Italiana
della Riproduzione



INFERTILITÀ, ENDOMETRIOSI e CONTRACCIZZIONE

PRESIDENTI: *L. Fedele, M. Franchi*

17/18 Aprile 2015
VERONA

La microflora vaginale rifiorisce.

1 Previene

la crescita di microorganismi patogeni

2 Favorisce

il ripristino della microflora vaginale

3 Contrasta

l'insorgere di infezioni



NUOVO



Ristabilisce il naturale equilibrio della flora vaginale e inibisce le recidive.

Nuovo Gyno-Canesflor, le capsule vaginali con Lactobacillus plantarum P 17630, lattobacilli selezionati per la loro elevata capacità di adesione alla mucosa vaginale, creano una barriera protettiva nei confronti dei germi patogeni e aiutano a prevenire le infezioni come la candida e le altre micosi.

È un dispositivo medico . Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni per l'uso. Autorizzazione del 09/07/2013.

CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.d.R.

Presidente: Vincenzo De Leo

deleo@unisi.it

Vicepresidente: Roberto Palermo

roberto.palermo@tin.it

Consiglieri: Lamberto Coppola

prof.coppola@centrotecnomed.it

Antonio Lanzone

alanzone@rm.unicatt.it

Giuseppe Ricci

ricci@burlo.trieste.it

Segretario Tesoriere: Antonio La Marca

antlamarca@libero.it

Revisori dei conti: Antonio Cianci

acianci@unict.it

Francesco De Seta

f.deseta@fmc.unis.it

Past Presidents: Annibale Volpe

annibale.volpe@unimore.it

Felice Petraglia

petraglia@unisi.it

Direzione esecutiva: CG MKT

Via Igino Lega 12 - 00189 Roma

Tel. 0639372581 - Fax 0645438292

sidr@cgmk.it

REPRONEWS

Editor in Chief: Piergiorgio Crosignani

Managing Editor: Felice Petraglia

Direttore Responsabile: Guido Rita

Comitato di redazione:

Carlo Alviggi - Paola Anserini

Rosanna Apa - Angelo Cagnacci

Lamberto Coppola - Vincenzo De Leo

Francesco De Seta - Anna Pia Ferraretti

Luca Gianaroli - Secondo Guaschino

Antonio La Marca - Carlo La Vecchia

Antonio Ledda - Claudio Manna

Ivo Noci - Alberto Revelli - Giuseppe Ricci

Laura Rienzi - Edgardo Somigliana

Filippo Ubaldi - Annibale Volpe

NUMERO 2 ANNO XV

Stampa BC Graph • Pomezia

Iscr. Trib. Milano N. 655 del 13/10/99

Finito di stampare

Novembre 2014

Ai sensi della legge sul diritto d'autore e del codice civile è vietata la riproduzione di questi articoli o di parte di essi con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilms, registrazioni o altro. La responsabilità del contenuto degli articoli è interamente ascrivibile agli Autori.

La SidR è una libera Associazione interdisciplinare, apolitica, senza fini di lucro fondata nel 1999 a seguito di sollecitazioni e consensi provenienti da più parti, su iniziativa di un folto gruppo di medici e ricercatori.

La S.I.d.R. ha lo scopo di favorire lo sviluppo della clinica, della ricerca e dell'informazione, nonché di promuovere l'aggiornamento e l'educazione permanente in tema di medicina e biologia della riproduzione.

L'Associazione si rivolge al contesto scientifico Italiano della riproduzione in tutte le sue diverse connotazioni sia applicative che di base, anche attraverso le più ampie aperture verso le Società scientifiche affini, le Associazioni degli utenti ed il mondo della ricerca e della produzione farmaceutica. I suoi associati sono infatti per lo più medici, biologi e ricercatori che operano nei settori della medicina e della biologia della riproduzione compreso quello delle tecnologie e delle biotecnologie riproduttive applicate agli animali domestici e di laboratorio.

Organo ufficiale della Associazione è il periodico REPRONEWS.

SOMMARIO

4 *Ruolo delle Vitamina A ed E nella riproduzione*

17 *La miomectomia isteroscopica nella paziente infertile: dall'esperienza personale alla medicina basata sull'evidenza*

20 *L'angolo dell'andrologo*
Genetica ed epigenetica dell'infertilità maschile

Ruolo delle Vitamine A ed E nella riproduzione

V. De Leo, M.C. Musacchio, V. Cappelli

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo Sezione di Ginecologia e Ostetricia
Università degli Studi di Siena

Introduzione

Le Vitamine A ed E sono due nutrienti essenziali che giocano ruoli importanti in numerosi processi biologici.

Esse inoltre svolgono ruoli complementari. Entrambe le molecole, per esempio, sono comunemente usate nella prevenzione o nel trattamento di malattie come il cancro in associazione a farmaci specifici.

D'altra parte, diversi aspetti molecolari del loro metabolismo e dei loro effetti sono completamente differenti.

Il termine generico 'Vitamina A' comprende qualsiasi composto che possiede l'attività biologica del trans retinolo, vale a dire sia forme naturali di Vitamina A che numerosi analoghi sintetici, con o senza attività biologica (Olson, 1984; Blomhoff, 1994a). Le principali fonti di Vitamina A negli alimenti sono prodotti caseari, fegato, uova e oli di pesce.

I carotenoidi, o 'pro-Vitamina A', si trovano invece in frutta e verdure verdi o gialli (carote, albicocche, banane).

'Vitamina E' è un termine generico che indica i composti che presentano l'attività biologica di α -tocoferolo (Bramley et al. 2000).

Oli vegetali polinsaturi, sementi di cereali, pesce grasso, noci, uova, fegato, latticini e verdure verdi rappresentano le principali fonti alimentari di Vitamina E.

La Vitamina A svolge un ruolo centrale in molti processi essenziali come la visione, l'immunità, la riproduzione, la crescita e lo sviluppo (Olson, 1984; Blomhoff, 1994a; Blomhoff & Smeland, 1994; Napoli, 1999).

Nella retina la forma attiva della Vitamina A svolge un ruolo fondamentale nella visione al buio e nella percezione dei colori. Infatti la cecità notturna e la visione doppia sono

segnali precursori di ipo-e ipervitaminosi rispettivamente (Basu & Dickerson, 1996).

Un adeguato apporto di Vitamina A è inoltre essenziale per un buon funzionamento del sistema riproduttivo.

La carenza di Vitamina A provoca infatti sterilità (Zile & Cullum, 1983; Eskild & Hansson, 1994; Clagett - Dame & DeLuca, 2002), aborti spontanei, morti intrauterine e malformazioni fetali (Bates, 1983; Clagett - Dame & DeLuca, 2002).

Nei maschi, retinolo e RA sono coinvolti nella regolazione della funzione testicolare; e una loro carenza induce alterazione della spermatogenesi e influenza negativamente la produzione di testosterone (Thompson et al 1963. Chew, 1993; Eskild & Hansson, 1994; Livera et al . 2002). Durante la gestazione, la Vitamina A viene trasferita al feto attraverso la placenta: questo passaggio è essenziale, in quanto i retinoidi sono coinvolti nella crescita cellulare e nei processi di differenziazione dei tessuti fetali (Zachman, 1995).

La Vitamina A possiede inoltre proprietà immunomodulatorie (Blomhoff & Smeland, 1994), regolando lo sviluppo, la differenziazione e l'apoptosi delle cellule immunitarie, modulando l'azione della lattoferrina (Semba, 1998) e stimolando la rigenerazione della barriera mucosa danneggiata da un'infezione (Stephenson, 2001). La carenza di Vitamina A comporta un aumento del rischio di infezioni, periodi di malattie più lunghi, nonché elevata mortalità infantile (Semba, 1998).

La Vitamina A è essenziale anche per i processi di differenziazione cellulare, per cui è fondamentale nel mantenimento dell'integrità dell'epitelio genitale, gastrointestinale e respiratorio (McLaren, 1984; McCullough et al

1999; Biesalski & Nohr, 2003).

La Vitamina A esercita anche azione antiossidante (Basile et al. 2003) e ha effetti positivi sul metabolismo lipidico, riducendo la sintesi di tessuto adiposo e promuovendo l'apoptosi dei depositi di grasso (Bonet et al. 2003). A causa dei loro effetti sulla regolazione della crescita cellulare e differenziazione, i retinoidi sono spesso utilizzati con successo come agenti terapeutici per il trattamento di vari tumori (Yang et al 1999; Hansen et al 2000.; Schwartz, 2000; Zhang et al. 2000; Hammond et al. 2002; van Moorselaar & Voest, 2002; Kalvakolanu, 2004), come la leucemia promielocitica acuta.

La Vitamina A, infine, svolge anche un ruolo come agente anti-infiammatorio per cui la sua supplementazione può essere utile in diverse condizioni infiammatorie della pelle e nella displasia broncopolmonare (Reifen, 2002). Anche la Vitamina E svolge un ruolo importante nello sviluppo del sistema immunitario (Peplowski et al 1980. Hayek et al 1989; Babinszky et al. 1991; Nemeč et al. 1994; Rajaraman et al. 1997; Kolb & Seehawer, 1998) e ha una notevole funzione antiossidante (fig. 1).

Infatti la Vitamina E sembra svolgere un ruolo chiave nel ritardare la patogenesi di varie malattie degenerative come quelle cardiovascolari, cancro, malattie infiammatorie, neurologiche, cataratta e la degenerazione cellulare legata all'età (Packer, 1991; Borek, 1992. Bramley et al 2000).

Come la Vitamina A, anche la Vitamina E viene regolarmente utilizzata come agente chemioterapico, mentre nelle malattie cardiovascolari diminuisce la progressione dell'aterosclerosi sopprimendo il meccanismo ossidativo e infiammatorio. (Ozer & Azzi, 2000; Azzi et al. 2002).

La Vitamina E è anche comunemente usata nei prodotti cosmetici e per la cura della pelle, in quanto esercita un effetto fotoprotettivo e ne stabilizza le proprietà di barriera (Thiele e Ekanayake - Mudiyansele, 2007).

In particolare, lo scopo di questa review è stato quello di sottolineare il ruolo che esercitano queste vitamine nell'ambito ginecologico, riproduttivo e ostetrico.

Vitamina A *Metabolismo: assorbimento, meccanismo d'azione e catabolismo*

Con il termine di retinoidi si intendono tutte le forme in cui si presenta la Vitamina A nei tessuti animali, ovvero retinolo, acido retinoico (RA), esteri del retinile (RE) ed il retinale.

La forma generale in cui si presenta la Vitamina A è costituita da un anello beta-ionone con una catena laterale di isoprenoidi e con all'estremità un gruppo polare. Il retinolo, come i suoi derivati, invece è un composto idrofobico fortemente instabile per la presenza di O₂ (fig. 1).

In natura la Vitamina A è presente in numerosi alimenti. Infatti le maggiori fonti sono rappresentate da fegato, uova e olio di pesce. I carotenoidi, ovvero i precursori della Vitamina A si ritrovano invece in abbondanza nella frutta e nelle verdure, ma anche in molti olii. Il beta-carotene rappresenta il precursore della Vitamina A più comune negli alimenti e di tutti i precursori rappresenta quello più potente.

Assorbimento: la Vitamina A negli alimenti può essere assunta come RE dai tessuti

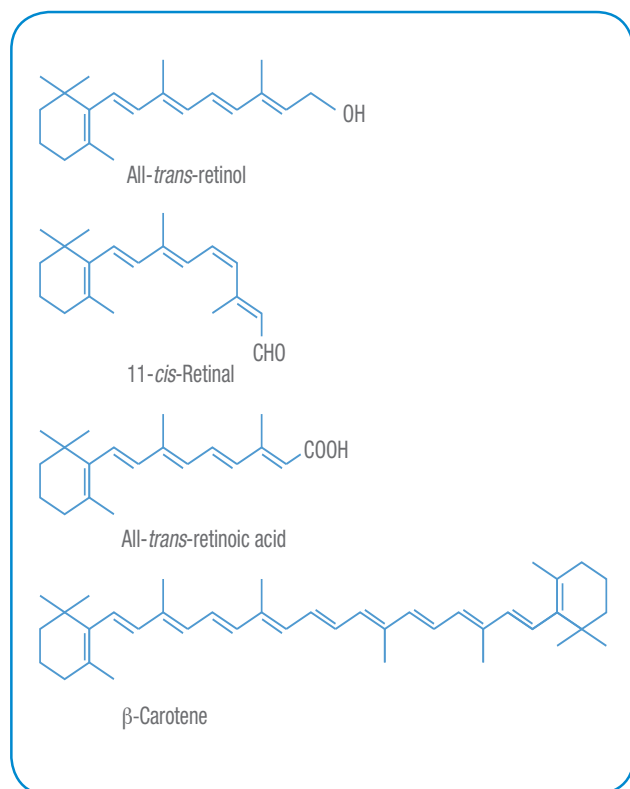


Fig. 1: struttura chimica delle diverse forme di Vitamina A

animali o come pro-Vitamina A (principalmente beta-carotene) dal mondo vegetale. RE assunto con la dieta viene idrolizzato in retinolo nel lume intestinale tramite esterasi pancreatiche o anche tramite enzimi associati a cellule mucose intestinali o enterociti. La captazione di retinolo da parte degli enterociti sembra essere dovuta ad un meccanismo di diffusione facilitata; l'assorbimento del beta-carotene invece sembra essere facilitato dalla partecipazione di uno specifico trasportatore epiteliale. L'assorbimento di entrambe queste forme della Vitamina A è strettamente dipendente dalla quantità e qualità dei grassi introdotti con la dieta (fig. 2).

Negli enterociti il retinolo si lega tramite specifiche proteine leganti (CRBP) in grado di trasportare una molecola idrofobica di retinolo attraverso il rivestimento acquoso. Questo

meccanismo permette al retinolo di interagire con enzimi specifici per il suo metabolismo e impedisce d'altro canto l'ossidazione e altre trasformazioni chimiche indesiderate. Serve inoltre a non permettere la trasformazione in retinolo libero che risulterebbe essere lesivo per le membrane plasmatiche.

Il retinolo viene a questo punto sottoposto a esterificazione e viene incorporato all'interno dei chilomicroni. Questa conversione avviene ad opera di due enzimi lecithin-retinol-aciltransferasi (LRAT) e acil-CoA-retinol-transferasi. Qualora si verifichi un eccessivo introito dietetico di Vitamina A con conseguente saturazione di questi sistemi il retinolo può comunque essere accumulato in gocce lipidiche all'interno degli enterociti o esocitato dai chilomicroni nel sistema linfatico. Inoltre una piccola parte del retinolo può

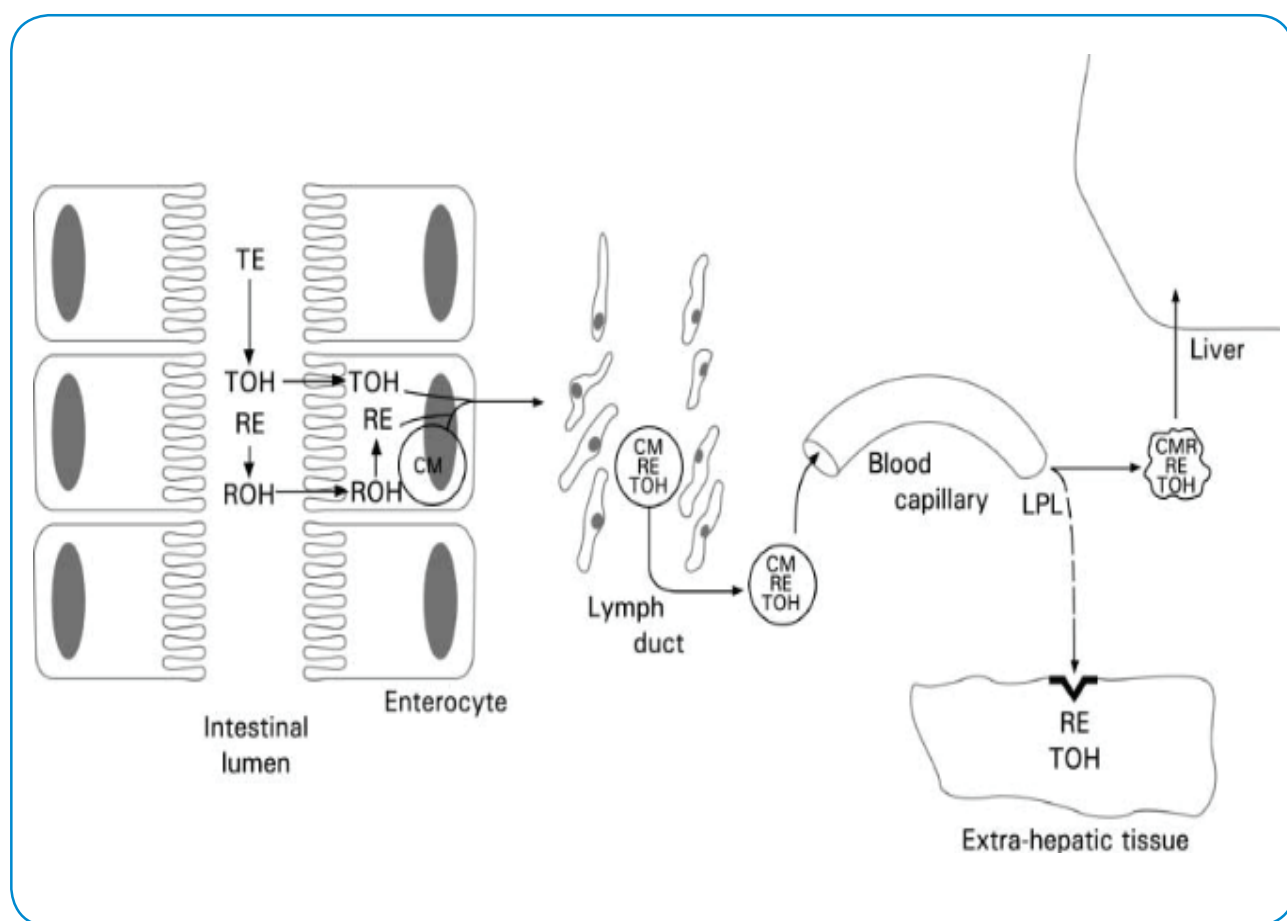


Fig. 2: assorbimento intestinale della Vitamina A. Gli esteri del tocoferolo (TE) e gli esteri del retinolo (RE) sono idrolizzati nel lume intestinale e assorbiti in forma alcolica (tocoferolo TOH e retinolo ROH) dagli enterociti. TOH è incorporato nei chilomicroni (CM) mentre ROH è prima esterificato in acidi grassi e poi incorporato nei CM. I CM raggiungono la circolazione attraverso la linfa intestinale (Debiec C 2005).

essere metabolizzato a trans-RA nelle cellule intestinali e passare nel circolo sanguigno legato all'albumina (fig. 2). Il beta-carotene invece può subire un clivaggio negli enterociti con due meccanismi, il primo, centrale, che è il più utilizzato, produce due molecole di retinale; a questo punto il retinale si lega con CRBP e si riduce a retinolo tramite l'enzima retinolo-deidrogenasi. Il secondo meccanismo, periferico, produce beta-apo carotenoidi con formazione di catene differenti. Questi due meccanismi variano inoltre da specie a specie: nell'uomo il clivaggio avviene per la maggior parte nel fegato.

Immagazzinamento/accumulo: i chilomicroni contenenti RE sono escreti dagli enterociti nella circolazione generale e vengono parzialmente degradati dalle lipoproteine lipasi (LPL).

Una piccola parte dei RE può essere captata dalla circolazione extra-epatica come per esempio dai reni, il tessuto adiposo, la milza, il muscolo scheletrico e dal midollo osseo. La massima parte è però accumulata a livello del fegato dove le cellule stellate e quelle parenchimali sono coinvolte nel metabolismo dell'RE.

Gli RE sono idrolizzati a retinolo nella membrana plasmatica degli epatociti, in seguito il retinolo viene trasferito nel reticolo endoplasmatico dove viene legato da un'altra proteina specifica, la proteina legante il retinolo (RBP).

A questo punto la sua funzione è quella di trasportatore plasmatico di Vitamina A; il retinolo legato può anche però essere secreto direttamente nella circolazione e trasferito nel fegato per essere immagazzinato nelle cellule stellate. In condizioni normali, cioè quando non si verifichi una carenza di Vitamina A, le cellule stellate immagazzinano l'80% circa della Vitamina A accumulata nel fegato; inoltre, più del 98% dei retinoidi che si accumulano nel fegato si presentano sotto forma di RE e rimangono in questo stato finché non si verifica una deplezione dei retinoli.

Il beta-carotene accumulato nel fegato viene invece in parte incorporato nelle VLDL e secreto nella circolazione sistemica, mentre la restante parte viene invece scissa direttamente nel fegato a produrre molecole di retinolo per entrare nel meccanismo dei retinoidi.

Up-take tissutale: nei siti di up-take, ovvero in

ogni organo del nostro organismo, il retinolo può passare per semplice diffusione o legato ai RBP. L'esatto meccanismo di trasporto all'interno delle cellule è però oggetto di controversie e sembra variare da tessuto a tessuto.

Catabolismo: l'ossidazione del retinolo a retinale è reversibile. Il catabolismo può avvenire ad opera di tre famiglie di enzimi: alcool deidrogenasi, deidrogenasi a catena corta e alcuni membri della famiglia dei citocromi P₄₅₀ (CYP). La conversione del retinale in RA invece è una reazione irreversibile e può essere catalizzata dall'enzima aldeide deidrogenasi, ma anche da membri della famiglia dei CYP.

Vitamina E

Metabolismo: assorbimento, meccanismo d'azione e catabolismo

Vitamina E è un termine generico che sta ad indicare tutti i composti che hanno attività biologica di alfa-tocoferolo. La forma biologicamente più attiva di questo composto è la RRR-alfa-tocoferolo, che rappresenta circa il 90% della Vitamina E trovata nei tessuti animali (fig. 3).

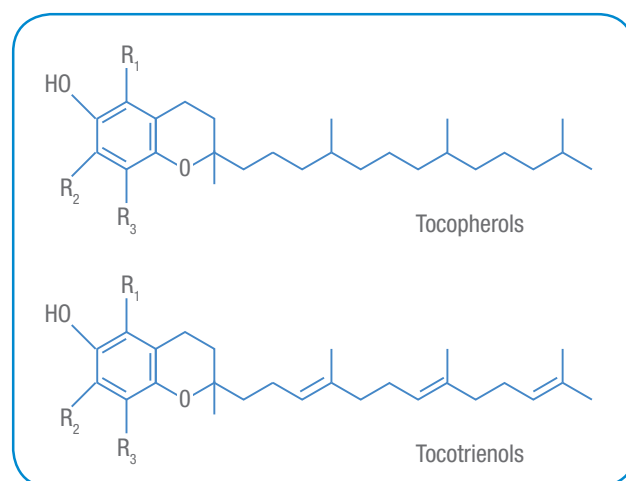


Fig. 3: struttura chimica delle diverse forme di Vitamina E

Assorbimento: la Vitamina E si trova negli alimenti quali per esempio gli oli vegetali (di arachide, di semi di girasole, di germe di grano, di oliva), il grano intero e alcuni tipi di frutta secca (mandorle, noci, nocciole). Si trova principalmente sotto forma di alfa a gamma tocoferolo. Come avviene per gli esteri

del retinile, gli esteri dei tocoferoli vengono idrolizzati nel lume intestinale da esterasi pancreatiche o enzimi intestinali. La captazione del tocoferolo da parte degli enterociti sembra avvenire per diffusione passiva. Come per la Vitamina A, anche per quanto riguarda la Vitamina E l'efficienza di assorbimento del tocoferolo dipende in larga misura dalla quantità e dalla qualità dei grassi introdotti con la dieta. Alfa e gamma tocoferolo sembrano venir assorbiti con la stessa efficienza mentre il β e δ sembrano essere scarsamente assorbiti.

Una dieta ricca in Vitamina A sembra diminuire la biodisponibilità di Vitamina E e ne antagonizza il metabolismo a livello intestinale. Con molta probabilità le due Vitamine si trovano in una situazione di competitività perchè concorrono per gli stessi enzimi e gli stessi siti di assorbimento cellulare.

Trasporto: a differenza di quanto accade per la Vitamina A, la Vitamina E non riconosce specifiche proteine carrier nel siero. La Vitamina E circola nel sangue nella sua isoforma alcolica legata alle lipoproteine sieriche o agli eritrociti. Tutte le quattro classi principali di lipoproteine (chilomicroni, LDL, VLDL e HDL) contengono alfa-tocoferolo, però il volume di distribuzione in queste proteine varia molto da specie a specie. Il tocoferolo plasmatico appare essere ben bilanciato con lipidi e colesterolo nel torrente circolatorio; in particolare, alfa-tocoferolo e colesterolo sembrano essere distribuiti nel plasma in uguale proporzione. Alfa-tocoferolo nel fegato è escreto attraverso le VLDL; le LDL, prodotte nella degradazione delle VLDL, sono le lipoproteine che contengono la maggior parte dell'alfa-tocoferolo. Nel torrente circolatorio si ritrova anche una piccola percentuale di gamma-tocoferolo, nella percentuale di circa 5-10% in meno rispetto alla quantità dell'alfa-tocoferolo contenuto nel plasma.

Accumulo: sembrano esistere delle proteine specifiche leganti l'alfa-tocoferolo a livello del fegato ed in altri tessuti corporei. Le proteine leganti l'alfa-tocoferolo (alfa-TTP) inibiscono il trasferimento dell'alfa-tocoferolo attraverso le membrane plasmatiche e questo induce l'incorporazione dell'alfa-tocoferolo nelle VLDL; in questo meccanismo gioca un ruolo

importante la quantità di Vitamina E presente nel torrente circolatorio. Circa il 75% del tocoferolo epatico viene immagazzinato nelle cellule parenchimali, mentre il restante 25% è immagazzinato nelle cellule non parenchimali (stellate, Kupffer, cellule endoteliali). Anche il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo possono accumulare alfa-tocoferolo. La mobilizzazione del tocoferolo dai tessuti di accumulo al torrente circolatorio è legata alla deficienza della Vitamina ed avviene molto lentamente.

Up-take tissutale: la Vitamina E, essendo un Vitamina liposolubile trasportata dalle lipoproteine, viene trasferita nei tessuti come i lipidi. La captazione tissutale è molto variabile da un organo all'altro: veloce nel fegato, nella milza, reni e polmoni, ma molto lenta nel tessuto cerebrale e adiposo.

La lipoproteina lipasi (LPL) è coinvolto nell'uptake dell'alfa-tocoferolo, questo enzima infatti catalizza l'idrolisi del triacilglicerolo (TG) nei chilomicroni e nelle VLDL a glicerolo e acidi grassi. L'alfa-tocoferolo può essere inoltre trasportato nei tessuti tramite recettori per LPL, che lega lipoproteine contenenti apo-A e apo-E. Le HDL che giocano un ruolo importante nel trasferire il colesterolo dai tessuti periferici al fegato, possono anche bloccare l'assorbimento di alfa-tocoferolo nei tessuti. Infine il recettore per le VLDL, che lega lipoproteine che contengono apo-E, è espresso in numerosi tessuti quali il tessuto adiposo, il muscolo, il cuore, il rene e la placenta. Questo recettore sembra giocare un ruolo importante nell'assorbimento tissutale di alfa-tocoferolo in specie di mammiferi come i roditori, dove alfa-tocoferolo viene trasportato nel sangue legato per la maggior parte alle VLDL.

Catabolismo: gran parte della Vitamina E ingerita (una quantità variabile tra il 0 e il 70%), non viene assorbita ma espulsa con le feci.

La gran parte della Vitamina E introdotta con la dieta viene quindi escreta nella bile e coniugata nell'acido glucuronico e riversata poi nel materiale fecale. La quantità escreta invece con le urine è pari a meno dell'1% della Vitamina E ingerita. Il catabolismo avviene ad opera della famiglia dei citocromi P450 (CYP).

Vitamina A ed E nella riproduzione: ruolo nelle patologie ginecologiche Vitamina A ed E e displasia mammaria

La displasia mammaria o malattia fibrocistica è la più comune lesione mammaria benigna e non è ancora chiaro se debba essere considerata un processo patologico in senso stretto o non piuttosto il frutto di una esacerbazione dei fisiologici eventi ormonali su un substrato anatomico più responsivo (Love O, *New England Journal of medicine*, 1982). Con il termine di displasia mammaria si intende una gradualità estremamente vasta di alterazioni del tessuto mammario che si manifesta sotto forma di nodosità multiple, spesso cistiche, e che risulta sostenuta da una eccessiva proliferazione degli epitelii mammari con conseguente stasi duttale e flogosi (Love O, *New England Journal of medicine*, 1982). Diversi autori hanno utilizzato con successo la Vitamina A ed E nel trattamento della displasia mammaria, ottenendo una quasi completa riduzione della sintomatologia dolorosa determinata dalla tensione del seno tipica di questa condizione, senza praticamente nessun effetto collaterale ad eccezione di lievi disturbi gastrici (Fanini RA, *Minerva ginecologica*, 1986; Brignone G, *Minerva ginecologica*, 1988).

Probabilmente questi risultati sono dovuti in parte all'azione epitelio-protettrice della Vitamina A, che agirebbe sulla mammella displasica riportandone gli epitelii duttali ad uno stato di eutrofismo, e dall'altra all'azione antiossidante della Vitamina E che influenzerebbe le trasformazioni ossidative occorrenti tra estradiolo, estrone, estriolo e dunque l'accrescimento dei dotti mammari (Fanini RA, *Minerva ginecologica*, 1986).

Vitamina E e prolasso urogenitale

L'applicazione di protesi chirurgiche come approccio elettivo alla terapia del prolasso urogenitale di grado III e IV, prevede la sostituzione della fascia endopelvica con materiale protesico di varia origine, sia sintetica, (ad esempio polipropilene) che biologica (ad esempio derma porcino). La sperimentazione di questi materiali a partire dal 2001, pur avendo

sensibilmente ridotto l'incidenza delle recidive di prolasso (< 4%), ha mostrato un aumentato rischio di erosioni provocate dalla mesh a livello vaginale. In letteratura la percentuale di erosioni provocate dalla mesh in polipropilene varia dal 5 al 15%, di cui circa il 60% richiede un nuovo intervento chirurgico per rimuovere il segmento di mesh esposto in vagina, mentre nelle piccole erosioni si può tentare, come primo approccio, quello medico (Dwyer PL et al, 2004; Collinett P et al, 2006) (1-3). Si è evidenziata, inoltre, l'associazione tra erosioni e l'atrofia vaginale post-menopausale. La preparazione alla chirurgia protesica prevede, per questo, la somministrazione per via topica di estriolo per almeno 1 mese nelle pazienti in post-menopausa, in modo da ripristinare il trofismo vaginale idoneo all'impianto della mesh (Bachman GA et al, 2000) (5, 6). Allo stesso modo sembra che anche l'alfa-tocoferolo acetato (Vitamina E) al 100%, per via vaginale, influisca nella prevenzione delle erosioni dopo cistopessi con mesh in polipropilene anche quando comparato con l'estriolo. Questo trattamento ad azione protettiva, idratante e lenitiva è costituito da alfa-tocoferolo acetato (Vitamina E) al 100% ed ha mostrato che la prevalenza di erosioni vaginali nel post-operatorio è sovrapponibile nelle pazienti trattate con tocoferolo e estriolo. Per questo motivo alcuni autori ritengono che gli ovuli di alfa-tocoferolo acetato (Vitamina E) possono essere efficacemente usati in alternativa all'estriolo nella prevenzione delle erosioni, oltre che nel trattamento topico sintomatico della vaginite atrofica (2009).

Vitamina A ed E e fertilità femminile

Come abbiamo già detto, la carenza di Vitamina A provoca sterilità (Zile & Cullum, 1983; Eskild & Hansson, 1994; Clagett - Dame & DeLuca, 2002), aborti spontanei, morti intrauterine e malformazioni fetali (Bates, 1983; Clagett - Dame & DeLuca, 2002). Il retinolo sembra avere anche un effetto stimolante sulla produzione di progesterone (Bates, 1983; Chew, 1993). Per quanto riguarda la vit E, invece, recenti evidenze suggeriscono un suo ruolo nell'infertilità legata all'endometriosi per le sue proprietà antiossidanti (Campos Petean 2008) (fig. 4).

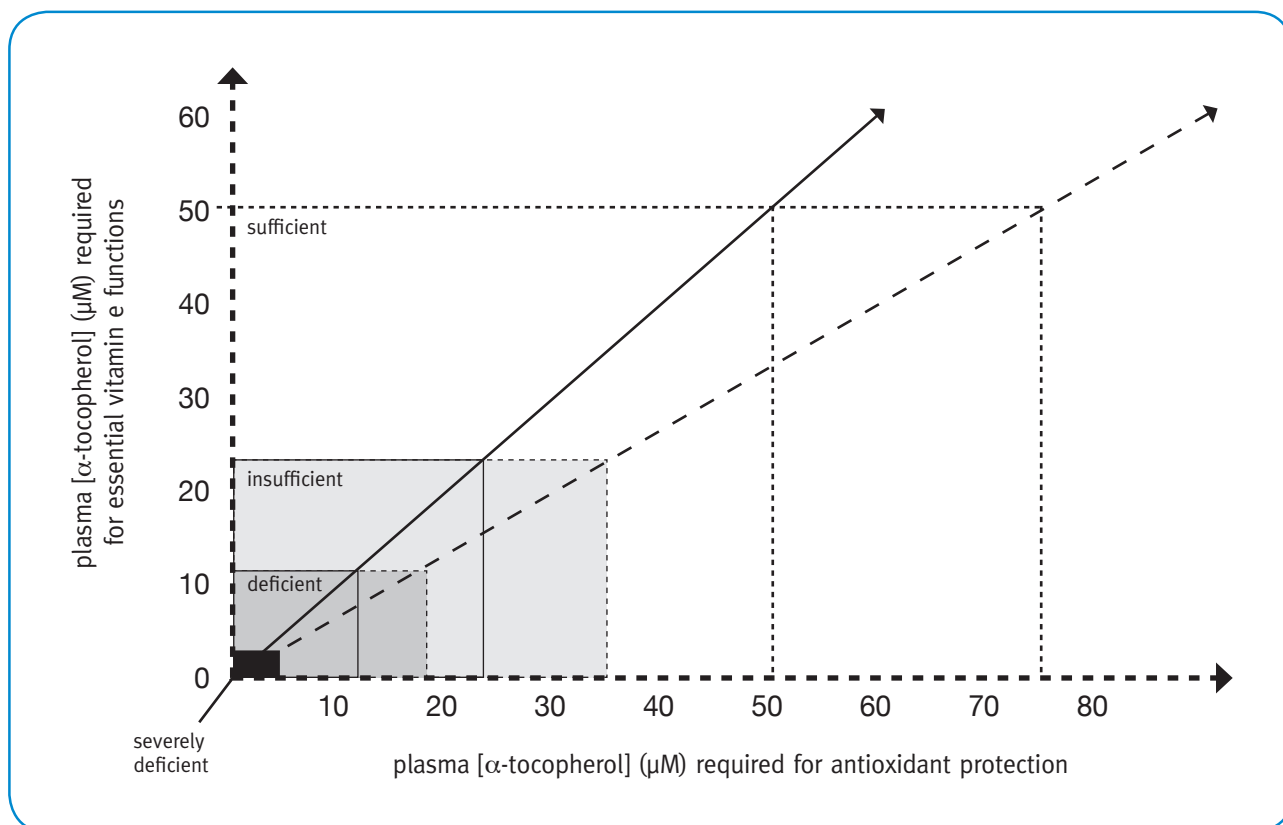


Fig. 4: ruolo antiossidante della Vitamina E a diverse concentrazioni (Zingg 2007)

Lo stress ossidativo è definito come uno squilibrio tra la produzione e la neutralizzazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che può risultare da un eccesso della produzione di ROS e/o da un deficit dei meccanismi antiossidanti (Diplock AT et al, 1994) (1). L'impatto dei ROS sul potenziale riproduttivo umano è da tempo oggetto di numerosi studi scientifici internazionali (Wang X et al, 2003; Baker MA et al, 2005; Nallella KP et al, 2005) (2-4). Nonostante questo, solo poche informazioni sono disponibili sull'equilibrio tra agenti ossidanti e antiossidanti nel liquido follicolare umano e sulle possibili conseguenze sul sistema riproduttivo femminile (Oyawoye O et al, 2003; Pasqualotto EB et al, 2004; Agarwal A et al, 2005) (5-7). Alcune evidenze (8) suggeriscono la possibilità che l'endometriosi rappresenti una patologia legata allo stress ossidativo. Nei focolai pelvici di endometriosi vi è infatti un'attivazione macrofagica che potrebbe promuovere lo stato di stress ossidativo che a sua volta genera la perossidazione dei lipidi, dei loro prodotti di degradazione e dei prodotti formati

dalla loro interazione con le LDL e altre proteine. I lipidi perossidati, quando vanno incontro a degradazione, possono essere riconosciuti come corpi estranei, innescando una risposta antigenica con la conseguente produzione di anticorpi. Questo processo può condurre ad un danno ossidativo a carico dei globuli rossi e delle cellule endometriali e peritoneali, che potrebbero stimolare il reclutamento e l'attivazione di altri monociti macrofagi fino ad un perpetuamento del danno ossidativo nello scavo pelvico (Van Langendonck et al, 2002) (9). L'ambiente follicolare potrebbe inoltre essere la chiave della qualità ovcitaria in queste donne con endometriosi ai fini della fertilizzazione e dello sviluppo embrionario. Esistono numerosi dati che mostrano come la cattiva qualità ovcitaria possa essere responsabile della scarsa percentuale di impianto e gravidanza osservate in donne con endometriosi sottoposte a stimolazione ovarica per FIVET/ICSI ed embryo transfer e come tale qualità sia legata all'entità dello stress ossidativo a livello follicolare (Kuivasaari P et al, 2005) (11,12).

... i prodotti
del nostro
benessere.



Acido Folico
Lattoferrina
Magnesio
Iodio

FLAM,
Integratore
alimentare



Florigen
Lavanda Vaginale



Florigen
Intimo detergente
al tè verde



Proprio per chiarire meglio l'equilibrio tra specie ossidanti e antiossidanti in donne infertili con endometriosi, alcuni autori hanno condotto uno studio prospettico per valutare la perossidazione e i livelli di Vitamina E nel siero e nel liquido follicolare di donne infertili da sottoporre a stimolazione ovarica controllata. Lo studio evidenzia come prima dell'inizio dell'induzione dell'ovulazione ci sia una riduzione della Vitamina E in pazienti con endometriosi rispetto a quelle senza tale patologia: questo decremento sembra essere dovuto alla diminuzione della vitamina in seguito a processi di ossidazione alla base dell'endometriosi. Dopo l'induzione dell'ovulazione con gonadotropine esogene invece le pazienti con endometriosi presentano un incremento nella perossidazione lipidica, e conseguentemente un mantenimento di bassi livelli di Vitamina E se confrontate con il gruppo di controllo. Questo evento potrebbe essere la causa della compromissione della qualità e del numero di ovociti nelle donne affette da endometriosi (Campos Petean 2008).

Vitamina A ed E in ostericia ***Vitamina A ed E: concepimento e gestazione***

La Vitamina A raggiunge il feto attraverso un limitato passaggio transplacentare (Ross & Gardner, 1994). L'esatto meccanismo di trasferimento rimane sconosciuto: inizialmente sembrava coinvolgere i recettori RBP che sono presenti a livello placentare (Sivaprasadarao & Findlay, 1994). In seguito, alcuni studi hanno suggerito che tali recettori potrebbero non essere coinvolti nel passaggio transplacentare della Vitamina A (Clagett - Dame & DeLuca, 2002; Quadro et al. 2004), che sembrerebbe avvenire invece attraverso la formazione di complessi di RE e lipoproteine (Quadro et al. 2004).

Anche i vari isomeri del RA vengono trasferiti attraverso la placenta, in maniera variabile da una specie all'altra. Per esempio, l'isomero 13 - cis - RA presenta un passaggio placentare più limitato nei ratti e topi, mentre il trasferimento è molto più alto nei primati. Questo è uno dei motivi per cui tale isomero in concentrazioni elevate esplica attività teratogena maggiormente

nelle scimmie e nell'uomo piuttosto che nei roditori (Hummler et al 1994; Nau, 1995, 2001). Al termine della gestazione, il feto inizia a sintetizzare RBP e ad accumulare più Vitamina A nel proprio fegato (Ross & Gardner, 1994; Bohles, 1997). Il beta-carotene è trasportato attraverso la placenta dalle lipoproteine. La sua efficienza di trasferimento attraverso la membrana placentare, tuttavia, sembra essere meno efficace di quella del retinolo (Sapin et al. 2000).

L'importanza della Vitamina A durante lo sviluppo fetale può spiegare la sua velocità di trasferimento relativamente elevata dalla circolazione materna a quella fetale rispetto al beta-carotene (Bohles, 1997; Sapin et al. 2000). La Vitamina A ha infatti un ruolo importante nello sviluppo di organi come i polmoni (Zachman, 1995; Massaro et al. 2000 Mendelson, 2000; Cardoso, 2001; Biesalski & Nohr, 2003), il cuore (Mendelsohn et al. 1999; Ross et al. 2000) e lo scheletro (Yamaguchi et al. 1998).

Anche il trasferimento placentare di Vitamina E è piuttosto limitato, ed il feto è caratterizzato da bassi livelli circolanti di Vitamina E (Olivares, 1995; Bohles, 1997; Mahan e Vallet, 1997; Le'ger et al. 1998; Kiely et al. 1999). L'efficienza di tale trasferimento resta bassa anche se l'assunzione di Vitamina E della madre con la dieta diventa più alta e aumentano i suoi livelli sierici di Vitamina E (Pazak E Scholz, 1996; Mahan e Vallet, 1997; Le'ger et al. 1998). È stato suggerito che questo ridotto trasferimento placentare possa essere dovuto allo scarso trasferimento transplacentare dei lipidi plasmatici (Pazak e Scholz, 1996).

Come la Vitamina A, anche la Vitamina E si accumula nel feto soprattutto nel corso dell'ultimo trimestre di gravidanza (Bohles, 1997. Chan et al 1999): questo accumulo sembra correlare con l'aumento della massa lipidica fetale durante tale periodo (Bohles, 1997). Infatti, nell'uomo, la quantità di tessuto adiposo aumenta da meno dell'1 % del peso corporeo durante i primi due trimestri a circa il 16 % del peso corporeo a termine.

La barriera placentare inoltre sembra in grado di discriminare tra le diverse forme di Vitamina

E: RRR-alfa-tocoferolo è preferenzialmente trasferito rispetto ad altre forme (Acuff et al. 1998; Schenker et al. 1998; Hidiroglou et al. 2001; Lauridsen et al. 2002). alfa-TTP, la proteina citosolica che specificamente lega alfa-tocoferolo nel fegato, è espressa anche nella placenta. Questa proteina può svolgere un ruolo importante nella fornitura di Vitamina E al feto durante la gestazione (Jishage et al. 2001; Kaempf - Rotzoll et al. 2003; Jauniaux et al. 2004) in quanto probabilmente gioca un ruolo nel trasporto di RRR-alfa-tocoferolo dal plasma materno al feto (Muller - Schmehl et al. 2004).

Vitamina A ed E e allattamento

A causa del suo limitato passaggio transplacentare, i neonati mammiferi hanno bassi depositi di Vitamina A alla nascita (Hidiroglou et al. 1993a, b; Njeru et al. 1994; Olivares, 1995; Chen et al. 1996; Mahan & Vallet, 1997; Leger et al. 1998; Oostenbrug et al. 1998; Kiely et al. 1999; Sapin et al. 2000; Debier et al. 2002a).

Il neonato si affida così sulla disponibilità di Vitamina A nel latte materno in modo da formare i suoi depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa, e sviluppare il suo sistema immunitario (Blomhoff, 1994a).

Il colostro e il latte materno non forniscono la stessa quantità di Vitamina A. Il colostro, infatti, contiene concentrazioni di Vitamina A e di beta-carotene più elevate rispetto al latte (Schweigert 1990; Boersma et al. 1991; Meneses et al. 1994; Bohles, 1997; Schweigert & Gottwald, 1999; Zanker et al. 2000; Macias & Schweigert, 2001; Schweigert et al. 2004).

Anche i tempi di ingestione del colostro sembrano giocare un ruolo nella efficienza dell'assorbimento intestinale della Vitamina A. Nei vitelli per esempio è stato dimostrato che il colostro deve essere ingerito molto rapidamente dopo la nascita per aumentare in maniera significativa le concentrazioni circolanti di retinolo e beta-carotene (Blum et al. 1997.; Zanker et al. 2000), suggerendo che il colostro è essenziale per l'adeguata formazione dei meccanismi di assorbimento che consentono

il trasporto intestinale di vitamine liposolubili (Blum et al. 1997).

Si ipotizza che, durante l'allattamento, una grande percentuale della Vitamina A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento. (Green et al. 2001; Ross et al. 2004).

Una lieve diminuzione dei livelli circolanti materni di Vitamina A si realizza di solito alla fine della gravidanza (Goff & Stabel, 1990; Schweigert, 1990; Jensen et al. 1999, Debier et al. 2002a). Tale diminuzione è probabilmente la conseguenza di una maggiore diffusione della Vitamina A dal sangue alla ghiandola mammaria (probabilmente a causa di un aumento dei recettori mammari per RBP - retinolo) per consentire la formazione di colostro (Schweigert, 1990).

Come nel caso della Vitamina A, i livelli circolanti di Vitamina E alla nascita sono molto bassi (Bohles, 1997; Mahan e Vallet, 1997; Le'ger et al. 1998; Oostenbrug et al. 1998; Kiely et al. 1999; Sapin et al. 2000; Debier et al. 2002b ; Lauridsen et al. 2002). Di conseguenza l'assunzione di Vitamina E attraverso il latte è di massima importanza per fornire al neonato una adeguata difesa antiossidante e per stimolare lo sviluppo del suo sistema immunitario (Eicher et al. 1994; Nemeč et al. 1994; Rajaraman et al. 1997). L'anemia emolitica nel neonato, per esempio, dovuta alla perossidazione lipidica nelle membrane eritrocitarie, è uno dei sintomi della carenza di Vitamina E nelle fasi iniziali della vita. La membrana eritrocitaria dei neonati, infatti, è particolarmente suscettibile al danno ossidativo (Inanami et al. 1999.).

Il notevole aumento del contenuto di Vitamina E nei tessuti del corpo neonatale e in particolare nel fegato dopo la nascita è attribuito alla ingestione di colostro e di latte (Debier et al. 2002b; Lauridsen et al. 2002).

Sono necessari alcuni giorni dopo la nascita per raggiungere livelli sierici di Vitamina E paragonabili a quelli degli adulti (Swanson et al. 2000; Debier et al. 2002b).

Come per la Vitamina A, il colostro contiene concentrazioni di Vitamina E più alti rispetto al latte (Zanker et al. 2000; Macias & Schweigert,

2001; Debier et al. 2002b; Hidioglou et al. 2001, 2003, Gay et al. 2004).

Le variazioni della concentrazione di Vitamina E durante l'allattamento possono essere attribuite ai cambiamenti delle concentrazioni di lipoproteine nel siero (Herdt & Smith, 1996). La frazione LDL, in particolare, ha un ruolo cruciale per il metabolismo del colesterolo e della Vitamina E (Schweigert, 1990; Herdt & Smith, 1996). Nelle mucche, infatti, questa frazione sembra diminuire drasticamente prima della nascita nel plasma di femmine gravide e aumenta dopo il parto, seguendo le dinamiche osservate per la Vitamina E e il colesterolo (Schweigert, 1990). Questo fenomeno potrebbe essere dovuto ad un aumento dell'attività dei recettori LDL mammari e quindi ad un assorbimento importante delle LDL da parte della ghiandola mammaria in prossimità del parto e potrebbe spiegare l'alta concentrazione di Vitamina E nel colostro rispetto al latte (Martinez et al. 2002).

Contrariamente al trasferimento placentare, che rimane basso anche con un aumento dei livelli sierici materni, il trasferimento attraverso colostro e latte può essere aumentato tramite una maggiore ingestione di Vitamina E da parte della madre (Pehrson et al 1990.; Mahan e Vallet, 1997; Focant et al. 1998; Leger et al. 1998). Per tutto quello che si è detto il fabbisogno di queste vitamine aumenta durante la gravidanza e l'allattamento. Il fabbisogno medio giornaliero di Vitamina A, infatti, varia in base all'età e al sesso: per i neonati è sufficiente una quantità di 0,3 mg, che sale a 0,4 mg per i bambini da 1 a 6 anni e a 0,5 mg da 7 a 10 anni. Per i ragazzi da 11 a 14 anni e per le donne la quantità di Vitamina A raccomandata è di 0,6 mg, mentre per i maschi da 15 anni in su arriva a 0,7 mg, come per le donne in gravidanza.

Sintomi di tossicità acuta si verificano per apporti di 300 mg di Vitamina A. Più frequenti sono i casi di tossicità cronica. Avvengono per assunzione prolungata di dosi di Vitamina A anche non troppo elevate ma superiori alle capacità del fegato di immagazzinarla. In gravidanza questo può comportare effetti teratogeni. Questo può avvenire sia attraverso un eccessivo consumo di alimenti ricchi in

Vitamina A (come fegato) sia attraverso l'uso non appropriato di supplementi.

Attualmente la comunità scientifica, sulla base di molte pubblicazioni, appare abbastanza concorde nell'affermare che l'alimentazione, anche se correttamente bilanciata, può non essere sufficiente a garantire i reali fabbisogni legati ai periodi della gravidanza e dell'allattamento. Questo è dovuto a molteplici fattori: gli alimenti vengono spesso sottoposti a processi di raffinazione dalle aziende produttrici; gli alimenti sono sottoposti a cottura da parte dell'utente finale; nei processi produttivi vengono impiegate materie prime non particolarmente ricche di determinati nutrienti vitaminici. A differenza della Vitamina A, la somministrazione di Vitamina E (ai livelli di RDA) deve considerarsi sicura in quanto dosaggi di gran lunga superiori non comportano alcuna conseguenza negativa per la madre e per il feto. I dosaggi raccomandati per la Vitamina E sono di 10 mg in gravidanza e 12 mg in allattamento.

Vitamina A ed E e riproduzione maschile

Numerosi studi mostrano come sia la Vitamina A che la Vitamina E siano fattori importanti anche nella fertilità maschile.

In particolare si sa da lungo tempo che la Vitamina A svolge un ruolo fondamentale nella spermatogenesi. Recettori per l'acido retinoico si trovano nelle cellule germinali a livello testicolare, a livello delle cellule del Sertoli e del Leyding (18-20 J Nutritional 2013), anche se solo recentemente è stato approfondito il modo in cui questa vitamina influisca su tale processo. In particolare questa vitamina interviene in più steps della differenziazione spermatica, inclusa la meiosi. La deficienza di tale vitamina determina un sottosviluppo dei testicoli che appaiono macroscopicamente più piccoli. Il risultato è quello di un'interruzione precoce (22) con un minor numero di spermatozoi maturi e vitali e morfologicamente normali, con minore motilità, alterazione negli acrosomi e modificazioni di membrana, nonché modificazioni nella cromatina.

In vivo la somministrazione di acido retinoico ha mostrato aumento della percentuale di

gravidezze già in modelli animali, ma anche in modelli umani, anche se la maggior parte degli studi è stata condotta sui ratti.

Tramite la diminuzione dello stress ossidativo dato dalla somministrazione dell'acido retinoico, si ottiene il conseguente miglioramento della qualità e quantità degli spermatozoi maturi.

Gli uomini che soffrono di diabete hanno una maggior incidenza di impotenza rispetto ai non diabetici. Se, a causa di qualche disturbo il corpo è incapace di usare il carotene, questo può provocare una carenza di Vitamina A. Dato che i diabetici non possono trasformare il carotene in Vitamina A, la maggior incidenza dell'impotenza potrebbe essere legata a tale carenza (aggiungere referenza). La Vitamina E, come la Vitamina A, è conosciuta come un potente antiossidante e effettivamente gioca un ruolo importante nel proteggere l'integrità delle cellule di membrana e nel promuovere

la funzione riproduttiva. È stato visto che tale vitamina è in grado di inibire i danni creati dallo stress ossidativo sul sistema riproduttivo, agendo sui radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e aumentando così lo sviluppo della blastocisti (Wang et al, 2002). La formazione di radicali liberi e il danno ossidativo nelle membrane spermatiche porta ad un aumento delle anomalie negli spermatozoi e danni durante la fusione tra spermatozoo e cellula uovo. La vitamina riveste un ruolo importante proprio a questo livello, proteggendo gli spermatozoi dai danneggiamenti e mitigando i cambiamenti biochimici dati dalle aflatossine nei testicoli (Awad et al, 1994), riduce inoltre lo stress ossidativo a livello degli epididimi, previene inoltre le anomalie morfologiche testicolari e i cambiamenti sia sulla motilità che sulla concentrazione degli spermatozoi maturi (Hamm et al, 2000, Wang et al, 2012) (fig. 5).

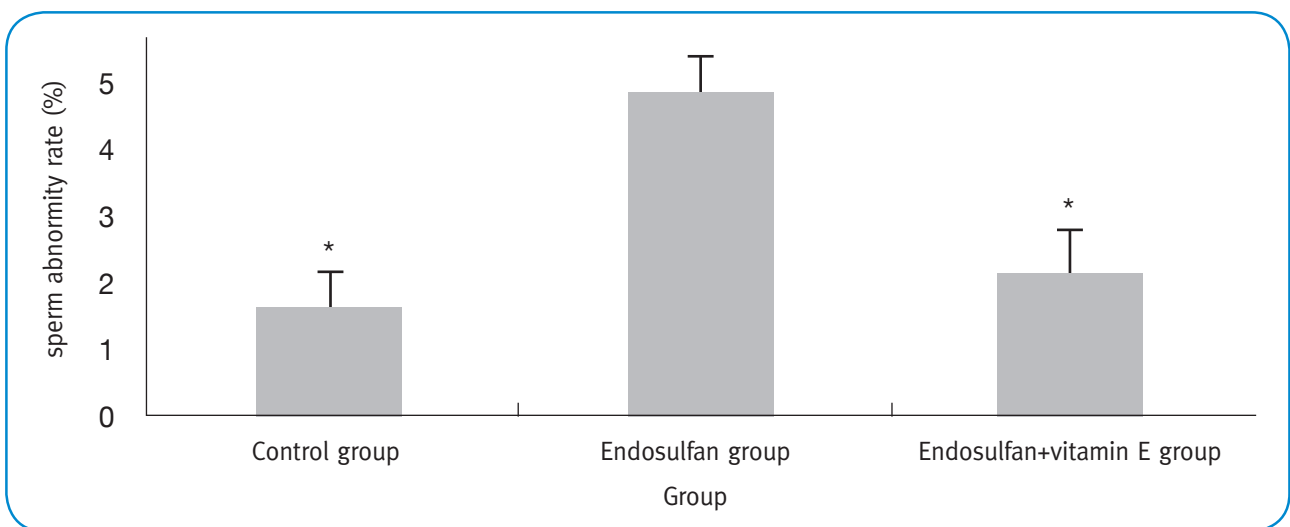


Fig. 5: la Vitamina E riduce i danni ossidativi a livello della spermatogenesi in topi trattati con endosulfano (Wang N 2012).

Conclusioni

Le Vitamina A ed E sono fondamentali in numerosi processi biologici ed esplicano molteplici attività, come quella antiossidante, immunomodulatoria, antinfiammatoria, che risultano cruciali soprattutto nel campo riproduttivo, a partire dal concepimento fino alla nascita e poi anche durante l'allattamento e nel periodo della crescita.

È fondamentale quindi un'assunzione giornaliera consona di queste vitamine in

linea con i fabbisogni del momento, evitando situazioni di eccesso ma soprattutto di carenza.

Nel futuro le molteplici proprietà benefiche di tali vitamine ne permetteranno sempre più l'utilizzo in campo terapeutico per la cura di molte malattie e patologie infiammatorie, così come anche in campo riproduttivo nella cura di patologie come l'endometriosi e alterazioni della spermatogenesi, ma sono necessari ulteriori studi ed evidenze in tale campo per raggiungere un'esperienza più consolidata.

Bibliografia

- Azzi A, Ricciarelli R & Zingg JM (2002) Non-antioxidant molecular functions of α -tocopherol (vitamin E). *FEBS Letters* 519, 8–10.
- Bellovino D, Aprea M, Gragnoli S, Massimi M & Gaetani S (2003) Vitamin A transport: in vitro models for the study of RBP secretion. *Mol Aspects Med* 24, 411–420.
- Blomhoff R (1994a) Overview of vitamin A metabolism and function. In *Vitamin A in Health and Disease*, pp. 1–35 [R Blomhoff, editor]. New York: Marcel Dekker.
- Blomhoff R (1994b) Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr Rev* 52, S13–S23.
- Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T & Norum KR (1991) Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport and storage. *Physiol Rev* 71, 951–990
- Bonet ML, Ribot J, Felipe F & Palou A (2003) Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cell Mol Life Sci* 60, 1311–1321.
- Chen H, Howald WN & Juchau MR (2000) Biosynthesis of all-trans-retinoic acid from all-trans-retinol: catalysis of all-trans-retinol oxidation by human P-450 cytochromes. *Drug Metab Dispos* 28, 315–322.
- During A & Harrison EH (2004) Intestinal absorption and metabolism of carotenoids: insights from cell culture. *Arch Biochem Biophys* 430, 77–88.
- Flower DR (2000) Beyond the superfamily: the lipocalin receptors. *Biochim Biophys Acta* 1482, 327–336.
- Ghyselinck NB, Bavik C, Sapin V, et al. (1999) Cellular retinol binding protein I is essential for vitamin A homeostasis. *EMBO J* 18, 4903–4914.
- Klaassen I & Braakhuis BJM (2002) Anticancer activity and mechanism of action of retinoids in oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol* 38, 532–542.
- Lampen A, Meyer S, Arnhold T & Nau H (2000) Metabolism of vitamin A and its active metabolite all-trans-retinoic acid in small intestinal enterocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 295, 979–985.
- Mardones P & Rigotti A (2004) Cellular mechanisms of vitamin E uptake: relevance in α -tocopherol metabolism and potential implications for disease. *J Nutr Biochem* 15, 252–260.
- Marill J, Idres N, Capron CC, Nguyen E & Chabot GG (2003) Retinoic acid metabolism and mechanism of action: a review. *Curr Drug Metab* 4, 1–10.
- Nebert DW & Russell DW (2002) Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 360, 1155–1162.
- Ong DE (1994) Absorption of vitamin A. In *Vitamin A in Health and Disease*, pp. 37–72 [R Blomhoff, editor]. New York: Marcel Dekker
- Raila J, Buchholz I, Aupperle H, Raila G, Schoon H & Schweigert FJ (2000) The distribution of vitamin A and retinol-binding protein in the blood plasma, urine, liver and kidneys of carnivores. *Vet Res* 31, 541–551.
- Randolph RK, Winkler KE & Ross AC (1991) Fatty acyl CoA-dependent and -independent retinol esterification by rat liver and lactating mammary gland microsomes. *Arch Biochem Biophys* 288, 500–508.
- Stahl W, van den Berg H, Arthur J, et al. (2002) Bioavailability and metabolism. *Mol Aspects Med* 23, 39–100
- Sundaram M, Sivaprasadarao A, DeSousa MM & Findlay JB (1998) The transfer of retinol from serum retinol-binding protein to cellular retinol-binding protein is mediated by a membrane receptor. *J Biol Chem* 273, 3336–3342.
- Wake K (1994) Role of perisinusoidal stellate cells in vitamin A storage. In *Vitamin A in Health and Disease*, pp. 73–86 [R Blomhoff, editor]. New York: Marcel Dekker.
- Wang, X.,Falcone,T.,Attaran,M.,etal.,2002.Vitamin C and vitamin E supplementation reduce oxidative stress-induced embryo toxicity and improve the blastocyst development rate. *Fertil e-Steril.*78(6),1272–1277
- Awad, J.A.,Morrow,J.D.,Hill,K.E.,etal.,1994.Detection and localization of lipid peroxidation in selenium and vitamin E deficient rats using F2 isoprostanates. *J. Nutr.*124(6),810–816.
- Hamm, J.T.,Sparrow,B.R.,Wolf,D.,etal.,2000. In uteri and lactation exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) after post natal development of seminal vesical epithelium.*Toxicol.Sci.*54,424–430.
- Wang N., Qian H., Zhou X., Li Y., Sun Z. 2012. Mitochondrial energy metabolism dysfunction involved in reproductive toxicity of mice caused by endosulfan and protective effects of vitamin E. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 82, 96–103.

La miomectomia isteroscopica nella paziente infertile: dall'esperienza personale alla medicina basata sull'evidenza

Roberto Liguori, Lamberto Coppola

Centri integrati di Andrologia, Fisiopatologia della Riproduzione Umana e PMA Tecnomed (Nardò-Lecce) e Progenia (Brindisi)

Introduzione

I recenti progressi ed una sempre più sofisticata tecnologia nel settore dell'endoscopia ginecologica permettono oggi un migliore approccio alla paziente con problematiche riproduttive alla quale deve essere garantito, unitamente ad un approccio miniinvasivo, il rispetto dell'integrità e della funzione degli organi devoluti alla riproduzione.

Il leiomioma o fibromioma uterino che dir si voglia, a seconda della prevalenza di tessuto muscolare o connettivale nella sua costituzione, è una delle patologie ginecologiche più

comuni nella donna in epoca fertile.

Spesso asintomatico, può però essere responsabile di menometrorragie recidivanti, abortività ripetuta e infertilità.

I miomi uterini sono tradizionalmente distinti in base alla loro localizzazione anatomica in miomi intramurali con sviluppo nello spessore del miometrio, sottosierosi esterni all'utero e sottomucosi ovvero protrudenti in maniera completa o incompleta all'interno della cavità. I miomi di interesse isteroscopico sono quelli sottomucosi distinti a loro volta (classificazione ESGE) a seconda del grado di interessamento del miometrio in tre sottogruppi:



Fig. 1: Miomi G0 a sviluppo completamente endocavitario peduncolati o con limitata base di impianto

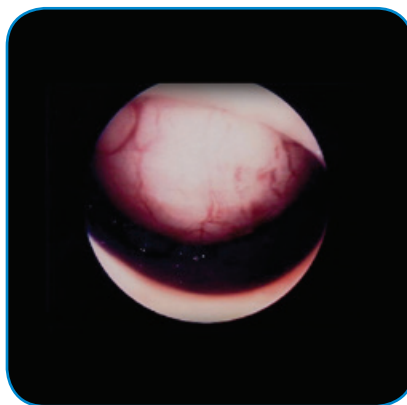


Fig. 2: Miomi G1 < 50 % di componente intramurale;

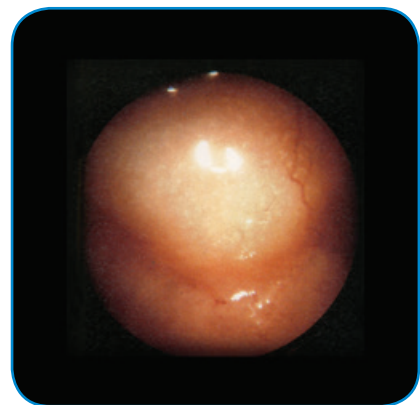


Fig. 3: Miomi G2 > 50% di componente intramurale.

Mioma uterino: capacità riproduttiva e pregnancy rate

Non sono ben noti in letteratura i meccanismi attraverso i quali il mioma uterino possa interferire con la fertilità.

È stato ipotizzato comunque che i miomi sottomucosi, quelli cioè di interesse isteroscopico, possano essere responsabili di abortività e/o infertilità con i seguenti meccanismi:

- distorsione architetturale della cavità;
- anomalie della vascolarizzazione con alterazioni del flusso ematico endometriale;
- riduzione dello spazio endocavitario con ostacolo all'impianto embrionario.

Ad oggi esistono studi che dimostrano come la presenza di miomi sottomucosi e/o intramurali che deformano la cavità uterina possano ridurre la "pregnancy rate" di un trattamento con tecniche di PMA. Gli studi invece circa la percentuale di incidenza di una miomectomia sul tasso di fertilità di una coppia infertile sono discordanti: una media delle varie casistiche a riguardo si attesta poco al di sotto del 50 % e tale percentuale di successo sembra non essere influenzata dalla via di accesso sia isteroscopica che laparoscopica ma dall'età della donna, dal numero dei miomi, dalla sede ma soprattutto dal loro diametro.

Diagnostica

Oggi giorno è affidata alle tecniche di imaging ed endoscopiche che, se usate in successione e/o complementarietà, forniscono utili indicazioni soprattutto a fini terapeutici chirurgici:

- 1) Ecografia TV
- 2) Sonoisterografia
- 3) Isteroscopia
- 4) Risonanza Magnetica

• Ecografia TV

- presenza di eventuale associata altra patologia endocavitaria;
- misurazione del "myometrial free margin" (margine libero alla sierosa) ovvero lo spessore di miometrio misurato in mm. presente tra il polo più profondo del mioma ed il perimetrio.

• Sonoisterografia

superiore per alcuni AA. alla ecografia TV in termini di accuratezza diagnostica per una più precisa localizzazione del mioma e la sua estensione nella cavità.

• Isteroscopia

rappresenta il "gold standard" diagnostico:

- conferma visiva "diretta" della presenza del mioma;
- presenza di eventuale associata altra patologia endocavitaria;
- caratteristiche dell'endometrio;
- dimensioni del mioma;
- localizzazione del mioma;
- grado di estensione intramurale.
- **Risonanza magnetica nucleare**
 - costi elevati;
 - utile nella diagnosi di adenomiosi quando associata.

Terapia

1976: Neuwirth e Amin eseguirono la prima miomectomia isteroscopica utilizzando un resettore urologico con corrente in modalità monopolare e destrano al 32 % come mezzo di distensione della cavità.

1987: il primo resettore ad essere usato in ginecologia fu quello di Hallez di 6.5 mm. con un'ottica di 3 mm. ed un sistema a flusso continuo che utilizzava la glicina come mezzo di distensione. È negli ultimi venti anni che la miomectomia resettoscopica ha acquisito lo "status" di tecnica chirurgica grazie anche alle innovazioni tecnologiche e all'addestramento degli operatori del settore.

L' "end point" della miomectomia isteroscopica, quale che sia la tecnica utilizzata, deve essere quello della risoluzione quanto più completa della patologia garantendo alla paziente infertile il rispetto assoluto dell'integrità dell'endometrio e soprattutto del miometrio ovvero dei fasci miometriali limitrofi e contigui al mioma per salvaguardare l'integrità del muscolo uterino necessaria per la normale fisiologia in caso di successive gravidanze.

La scelta della tecnica dipenderà da alcune variabili quali:

- dimensioni, localizzazione ed estensione del mioma;
- strumentario a disposizione;
- abilità dell'operatore.

Il consenso informato dovrà illustrare chiaramente alla paziente, oltre i generici rischi insiti nella chirurgia isteroscopica, la possibilità che l'intervento possa essere completato in due tempi per via dell'eventuale rischio della intravasazione o in caso di miomi di grosse dimensioni e/o profondamente indovati nel miometrio.

Nello specifico:

- il mioma Go sempre affrontabile per via re-

settoscopica al di là delle dimensioni:

- il mioma G1 non deve superare in mani esperte i 5-6 cm. prevedendo anche la possibile risoluzione della patologia in due tempi;
- il mioma G2 non deve superare in mani esperte i 4-5 cm. prevedendo anche la possibile risoluzione della patologia in due tempi al fine di scongiurare la temibile intravasazione.

I miomi di dimensioni < 15 mm. possono essere anche trattati con elettrodi bipolari 5 Fr.

La preparazione farmacologica dell'endometrio con analoghi del GnRH è raccomandata nei miomi G1 e G2, non altrettanto nei miomi Go dove sarà sufficiente temporizzare l'atto endoscopico nella prima fase del ciclo. Sempre necessario il controllo isteroscopico della cavità a distanza di due mesi dall'operatività isteroscopica.

Conclusioni

La miomectomia isteroscopica rappresenta il trattamento di scelta di miomi sottomucosi nella paziente infertile e deve essere necessariamente consigliata ed eseguita prima di accedere a qualsivoglia livello di tecniche di PMA. Quali le controversie e le "open questions":

- nei miomi G1 e G2 quale tecnica utilizzare per preservare al meglio l'integrità del miometrio?
- quale tipo di parto dopo miomectomia isteroscopica?

In risposta al primo punto riteniamo che operatori con adeguato e consolidato training di formazione possano condurre l'intervento in tempo unico utilizzando l'ansa calda e l'ansa

fredda quest'ultima necessaria per la mobilizzazione ed estrusione endocavitaria della porzione intramurale del mioma.

Circa la modalità del parto dopo miomectomia isteroscopica la risposta non può essere standardizzata ma va personalizzata sulla base di diverse variabili quali:

- tecnica e strumentario utilizzato;
- numero, dimensioni e sede del mioma/i trattato/i;
- gradi di indovamento del mioma nel miometrio;
- giudizio obiettivo dell'operatore sulla qualità tecnica della suo atto endoscopico;
- esiti del follow-up ecografico ed isteroscopico dopo isteroscopia operativa.

Bibliografia

- 1) American Association Of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report:practice guidelines for the diagnosis and management of submucosal leiomyomas. J. Minim Invasive Gynecol. 2012 Mar-Apr; 19 (2)152-71:
- 2) Bettocchi S., Ceci O. Nappi L. et Al. Operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J. Am. Assoc. Gyecol. Laparosc. 2004 Feb; 11(1): 59-61
- 3) Bulletti C, De Ziegler D., Polli V. et Al. The role of leiomyomas in infertility J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc., 4, 441-445; 1999
- 4) Buttram V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: ethiology, symptomatology and management Fertil. Steril., 36,443-445; 1981
- 5) Campo S., Campo V. Gambadauro P. Short term and long term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Aug;84(8): 756-60
- 6) Dueholm M., Lundorf E., Hansen ES et Al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping and measurement of uterine myomas. Am. J. Obstet Gynecol 2002 Mar; 186 (3): 409-15
- 7) Eldar-Geva T. Meagher S., Healy D.L. et Al. Effect of intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment Fertil. Steril., 70,687-691; 1
- 8) Farquhar C. , Ekeroma A.,Furness S.et Al. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonoisterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women Acta Obstet Gynecol. Scand. 2003 Jun; 82(6): 493-504. Review.
- 9) Garcia CR, Turek RW Submucosal leiomyomas and infertility Fertil. Steril. 2007 Aug; 88(2):538
- 10) Giatras K., Berkeley A.S., Noyes N. et Al Fertility after resectoscopic resection of submucous myoma J.Am. Assoc. Gynec. Laparosc., 6, 155-158;1999
- 11) Goldenberg M., Ksivan E., Shrabi Z. et Al. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myoma for infertility Int. J. Gynecol. Obstet, 64, 714-716 ; 1995
- 12) Litta P., Vasile C., Merlin F.et Al. A new technique of hysteroscopic myomectomy with enucleation in toto. J. Am. Assoc. Gynecol Laparosc. 2003 May; 10n (2): 263-270. Pub Med PMID 12732782
- 13) Mazzon I., Sbiroli C. Miomectomia. In : Mazzon I. Sbiroli C. (eds) Manuale di Chirurgia Resettoscopica in Ginecologia Utet, 1997, 191-217.
- 14) Muzii L., Boni T., Bellati F. et Al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertyl. Steril. Sep. 2010; 94(4): 1496-9
- 15) Pritts EA., Parker WH., Olive DL Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence Fertil. Steril. 2009 Apr.;91(4) : 1215-23
- 16) Sudik R., Husch K., Steller J. et Al. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 65, 209-214

Genetica ed epigenetica dell'infertilità maschile

Sara Pinto Provenzano, Daniela D. Montagna, Annamaria Guacci, Lamberto Coppola

Centri integrati di Andrologia, Fisiopatologia della Riproduzione Umana e PMA Tecnomed (Nardò -Lecce) Progenia (Brindisi) e Casa di Cura Fabia Mater (Roma)

L'incapacità di concepire o di portare a termine una gravidanza è, al giorno d'oggi, una vera e propria patologia ad ampia diffusione. Con l'aumentare delle dimensioni del problema cresce anche l'attenzione della ricerca per riuscire a spiegare quegli aspetti ancora poco chiari. Sicuramente, tra i partners, quello ad oggi meno studiato è stato sicuramente quello maschile e pertanto l'infertilità maschile idiopatica (senza causa nota) è senz'altro molto più incidente di quella femminile.

Genetica

La genetica è una scienza molto antica, ampiamente studiata ed ormai nota in molti suoi aspetti. Nonostante questo, alcune relazioni con l'infertilità maschile non sono sempre debitamente approfondite nella diagnostica. Le alterazioni genetiche che possono incidere sulla capacità spermatogenetica possono essere divise in alterazioni cromosomiche (aneuploidie) ed alterazioni geniche (delezioni, inversioni, duplicazioni, traslocazioni robertsoniane, mutazioni puntiformi).

Aneuploidie

Sicuramente, l'aneuploidia più frequente associata ad infertilità maschile è la Sindrome di Klinefelter. Caratterizzata da un cromosoma aggiuntivo, quindi da un cariotipo 47, XXY, ha un'incidenza di 1 su 500 nati vivi. Il fenotipo, quindi l'aspetto del paziente, è variabile, da un aspetto ginoide con ginecomastia e tendenza all'obesità ad un fenotipo perfettamente normale. Il profilo ormonale invece è generalmente alterato, con basso testosterone ed FSH elevato (ipogonadismo). La costante è la progressiva scleroalinosi dei tubuli seminiferi, che inizia alla pubertà e comporta generalmente nell'età adulta un quadro di azoospermia. Se però la trisomia non è presente in tutte le linee cellulari (mosaicismo), aumentano le probabilità di recupero di spermatozoi anche nell'adulto, o nell'ejaculato o tramite microchirurgia. Sicuramente l'approccio che consente a questi pazienti di preservare la fertilità è la diagnosi precoce, con conseguente criopreservazione dei gameti durante la pubertà. La letteratura

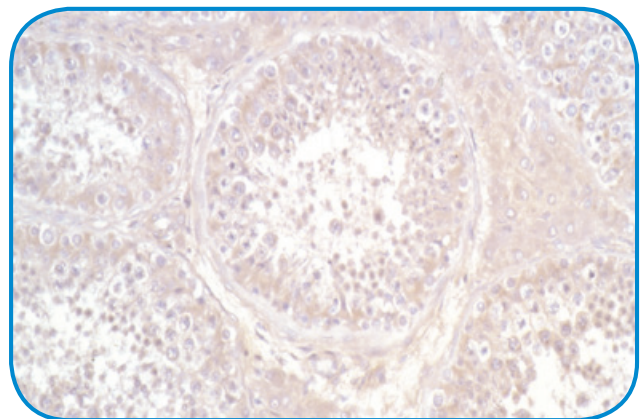
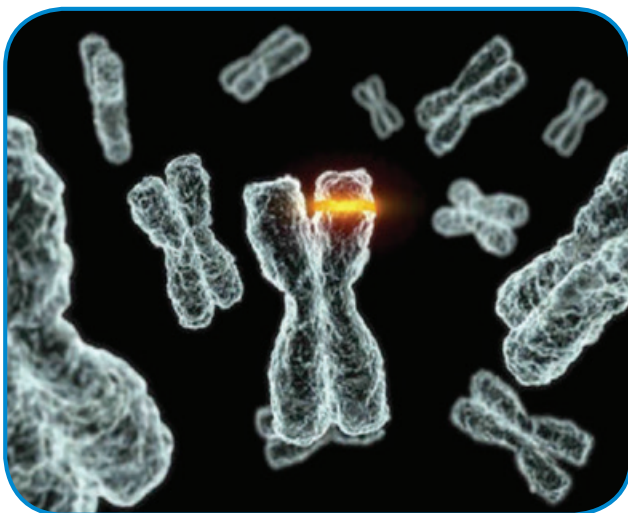


Fig. 1: Istologia di un testicolo di un paziente affetto da sindrome di Klinefelter

riporta numerosi casi di gravidanze da pazienti Klinefelter, sia da spermatozoi congelati che da recupero testicolare, anche se è comunque consigliabile la diagnosi prenatale sulla progenie per scongiurare nuovi casi di sbilanciamenti cromosomici. Analoga per alcuni aspetti alla sindrome di Klinefelter, ma molto più rara e di eziopatogenesi diversa, è la condizione del maschio XX. Si tratta di una discordanza tra sesso fenotipico, che è maschile, e quello genotipico, che è femminile (46, XX). Questa sindrome è possibile grazie ad una traslocazione su un cromosoma X della sequenza dei geni responsabili del differenziamento gonadico maschile (SRY). Come i portatori della sindrome di Klinefelter, anche questi pazienti presentano ipotrofia testicolare ed azoospermia. La sindrome del doppio cromosoma Y (47, XYY), presenta un grado molto variabile di compromissione della fertilità, poiché esistono individui con due cromosomi Y che producono un numero normale di spermatozoi e che hanno generato figli.

Varianti più rare della sindrome di Klinefelter sono le polisomie 48 XXXY, 48 XXYY, 49 XXXXY, 48 XYYY, 49 XXXYY il cui quadro clinico diventa più severo con l'aumentare del numero di cromosomi X soprannumerari.

Mutazioni geniche

Oltre alle anomalie legate ai cromosomi sessuali, anche alcune alterazioni autosomiche

possono essere correlate con la fertilità maschile. Fra le meno note in letteratura vale la pena citare traslocazioni robertsoniane, inversioni paracentriche e traslocazioni reciproche. Normalmente queste alterazioni non comportano modificazioni fenotipiche, ma possono essere associate ad infertilità e corredo cromosomico sbilanciato nella progenie (e quindi possono portare a casi di abortività precoce).

Mutazioni puntiformi e microdelezioni sono invece state ampiamente studiate in quanto relative a due delle più comuni cause di infertilità maschile da causa genetica: mutazioni del gene CFTR e microdelezioni del Cromosoma Y.

Il gene CFTR (Fig. 2) codifica per una proteina canale del calcio, la quale regola numerosi aspetti secretivi del corpo. Mutazioni in omozigosi di questo gene portano ad una patologia molto seria, la Fibrosi Cistica, che coinvolge diverse funzioni corporee. Ha un'incidenza di 1 su 2500/3300 nati vivi. La gravità della patologia dipende dal tipo di mutazione riscontrata, in quanto ne sono note più di 1000, endemiche di specifiche regioni geografiche. La mutazione più frequente, che corrisponde al 66% dei casi riscontrati ad oggi, è la F508. Dal punto di vista della fertilità maschile è spesso associata ad agenesia bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), o alla loro totale assenza (CUAVD), e quindi azoospermia secretoria. Mutazioni

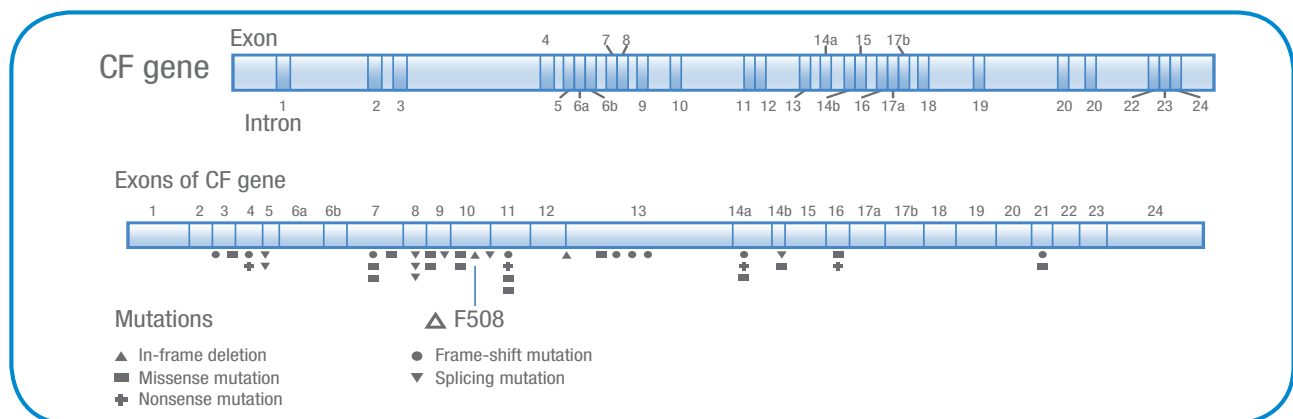


Fig. 2: Principali mutazioni del gene CFTR

in eterozigosi del gene sono invece piuttosto frequenti, ed anche se non sono associate a quadri patologici, possono ugualmente comportare agenesia mono o bilaterale dei vasi

deferenti. Questa condizione clinica è riscontrabile nell'1,5% dei casi di infertilità maschile. Un'altra caratteristica del gene che ne condiziona il corretto funzionamento è la presenza al

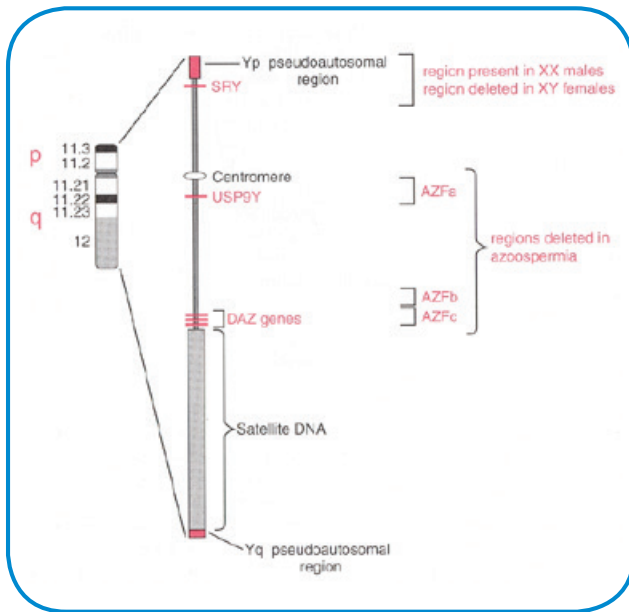


Fig. 3: Principali mutazioni della regione AZF del cromosoma Y.

suo interno di un tratto costituito da ripetizioni di Tirosine (Poli T). Circa l'80% della popolazione mondiale possiede il polimorfismo con 9T, che garantisce la piena funzionalità del gene. I polimorfismi 7T (frequenza 15%) e soprattutto il 5T (5%) possono invece comportare una ridotta funzionalità del gene ed essere quindi anch'essi associati a CBAVD.

Condizione ancora più complessa e legata esclusivamente alla fertilità maschile è invece la microdelezione di specifiche parti del cromosoma Y. La regione interessata dalla microdelezione è l'AZF, che si compone di tre porzioni chiamate a, b e c (Fig. 3). La compromissione della fertilità del paziente dipende dalla o dalle regioni interessate dalla delezione, e può portare a casi che vanno dalla Sindrome a sole Cellule del Sertoli, ad oligozoospermie secondo lo schema in Tabella 1

AZFa	DBY - UTY USP9Y*	Delezione interstiziale	rara	Azoospermia con sole cellule di Sertoli (SCOS)
AZFb	RBM1A (multicopia)	Delezione interstiziale	rara	Arresto della spermatogenesi alla pubertà prima o durante la meiosi
AZFc	DAZ (4-7 copie) BPY2 CDY1 (2 copie una nel cluster DAZ una all'estremo 3')	Delezione interstiziale c	comune	Presenza di cellule germinali in vario stadio di maturazione ma pochi spermatozoi (periodo fertile giovanile)
		Delezione terminale c	intermedia	
		Delezione interstiziale bc	comune	Fenotipo variabile dalla SCOS alla oligospermia
		Delezione terminale abc	rara	Azoospermia con sole cellule di Sertoli (SCOS)

Tabella 1: Delezioni della regione AZF del cromosoma Y e relativi quadri spermatogenetici

Altre sindromi ad etiologia genetica associate ad infertilità sono:

- Sindrome di Kartagener (immotilità ciliare associata ad astenozoospermia)
- Sindrome metabolica
- Sindrome di persistenza dei dotti Mulleriani
- Sindrome di Prader-Willi

Epigenetica ed infertilità maschile

L'epigenetica è una scienza relativamente più giovane della genetica. Letteralmente il termine "epigenetico" significa alterazioni "aggiuntive" al DNA: più esattamente il termine sta a significare ogni processo che non coinvolga la sequenza genica di per sé ma tutto ciò che "circonda" il genoma. In particolare è legata ai processi di trascrizione del DNA e il passaggio dell'informazione dal gene al suo prodotto. È quindi immediatamente intuibile che il risultato può essere altrettanto devastante quanto una alterazione genica vera e propria, in quanto viene alterato comunque il risultato finale, cioè la corretta espressione del nostro DNA.

Le modificazioni epigenetiche sono da considerarsi eventi naturali, sono sempre esistite e - probabilmente - sono essenziali per l'adattamento e l'evoluzione della specie, ma qualora esse insorgano in maniera impropria possono recare conseguenze infauste, sia sulla salute che sul comportamento umano.

L'importanza e l'attualità di questo argomento risiede nel fatto che numerosissimi agenti tossici e sostanze chimiche di sintesi, alle quali tutti noi siamo comunemente esposti, possono indurre alterazioni epigenetiche. Fra queste ricordiamo: metalli pesanti, pesticidi, erbicidi, prodotti di degradazione del petrolio, tabacco, idrocarburi policiclici aromatici, ormoni, sostanze radioattive, farmaci, virus, batteri, componenti della dieta e la gran parte di quegli agenti che vanno sotto il nome di "endocrine disruptor".

Le principali modificazioni che coinvolgono la capacità trascrizionale del DNA (processi epigenetici) sono metilazione, acetilazione e fosforilazione; il processo di trascrizione tramite metilazione è sicuramente il più noto.

Un altro meccanismo di regolazione di trascrizione è l'imprinting, meccanismo tramite il quale uno dei due alleli di un gene viene reso silente. Il problema si viene a creare quando il gene espresso risulta mutato o rende l'organismo più suscettibile ad infezioni, agenti tossici o altri inquinanti.

Particolarmente interessante è stata la scoperta nel 2005 che le modificazioni epigenetiche da esposizione a particolari agenti tossici, co-

munemente definiti 'endocrine disruptor', si possano trasmettere alle generazioni successive durante la gametogenesi o l'embriogenesi; quindi l'esposizione paterna o materna in gravidanza/allattamento può comportare un'alterazione ai gameti trasmissibile al futuro embrione.

Il ruolo che l'epigenetica gioca nella fertilità maschile inizia già durante la formazione delle gonadi nel grembo materno. Sembra infatti che un'esposizione materna agli 'endocrine disruptor' possa comportare ipogonadismo ed ipospadia nel nascituro.

Nell'adulto post-puberale, inizia invece la maturazione gametica. Durante la maturazione germinale degli spermatozoi sono molti i passaggi chiave che consentono l'accessibilità alle informazioni geniche; alterazioni di questi meccanismi epigenetici possono portare alla produzione di spermatozoi con deficit più o meno gravi nell'espressione genica (Fig. 4).

MITOSI

Eventi epigenetici: metilazione del DNA ipercondensato

Possibili errori:

- Alterata metilazione istonica;
- Alterata espressione di mRNA o altri RNA;

MEIOSI

Eventi epigenetici: fosforilazione del DNA

Possibili errori:

- Rotture della doppia elica;
- Non disgiunzione cromosomica;
- Modificazione istonica non idonea;

SPERMIOGENESI

Eventi epigenetici: Iperacetilazione, sostituzione istoni/protammine, rimozione e degradazione degli istoni

Possibili errori:

- Errori nel posizionamento delle protammine;
- Anomala formazione dei centrosomi;
- Frammentazione del DNA da apoptosi abortiva;

Nell'era della fecondazione assistita, le mo-

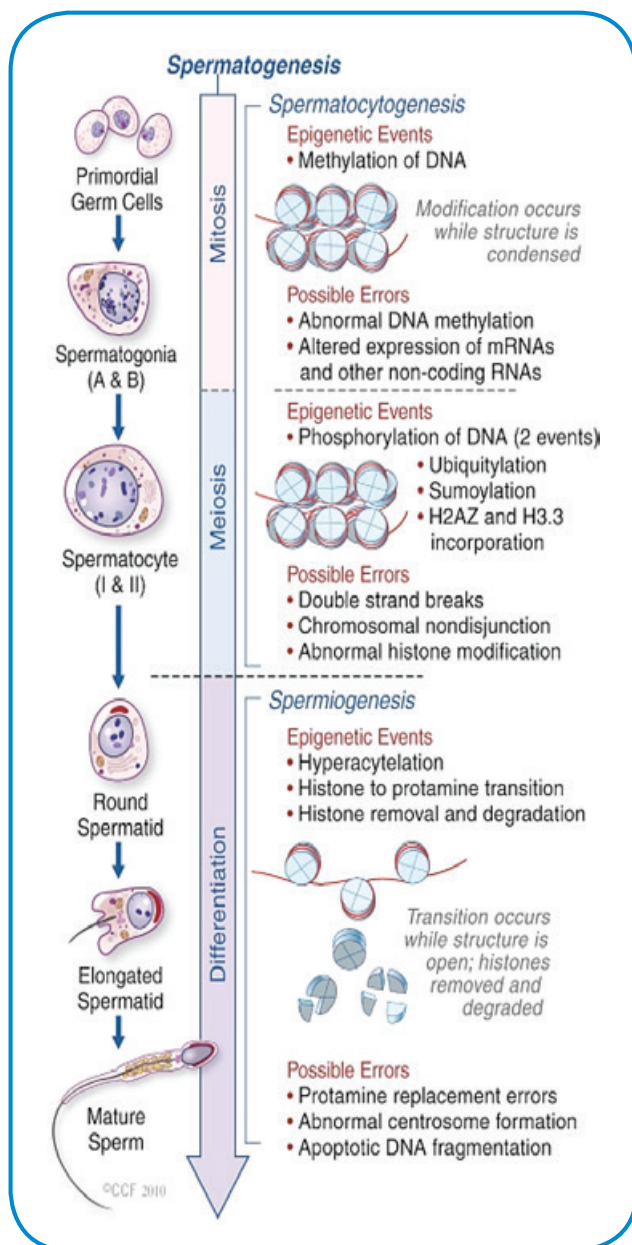


Figura 4: Eventi epigenetici nella spermatogenesi

dificazioni epigenetiche derivanti dalla manipolazione dei gameti sono state ampiamente dibattute in letteratura. Sembra infatti che, nell'ambito di una fecondazione in vitro, la scelta degli spermatozoi potrebbe portare a selezionare gameti con maturazione epigenetica incompleta; è stato comunque osservato che pazienti infertili o subfertili possano avere già di per se una maggiore predisposizione genetica all'instabilità epigenetica.

Ricordiamo infine che l'epigenetica è fortemente influenzata dall'ambiente circostante: tra i fattori che possono influenzarne i meccanismi ci sono anche la disponibilità dei componenti necessari alle modificazioni della doppia elica. L'acetilazione, ad esempio, è influenzata dalla disponibilità dell'acetil-CoA, di NAD^{*}, ATP e donatori metilici. L'MTHFR svolge un ruolo cruciale nei processi di metilazione, e di conseguenza la disponibilità di folati, soprattutto in pazienti affetti da iperomocisteinemia, è indispensabile. Una corretta alimentazione gioca quindi un ruolo essenziale nella corretta programmazione epigenetica cellulare.

Bibliografia

1. Agarwal, A. et al, 2011, 'Epigenetics, spermatogenesis and male infertility', Mutation Research, 62:71
2. Agarwal, A. et al, 2012, 'Epigenetics and its role in male fertility', J Assist Reprod Genet. 2012 Mar;29(3):213-23
3. Dada, R. et al, . 2011 'Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility', Indian J Urol, Jan-Mar; 27(1): 110-120.
4. Ferlin, A, 2007, 'Male infertility: role of genetic background', Rbm Online - Vol 14. No 6. 2007 734-745
5. Govaerts LC., 2002, 'Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia.', Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):13-6
6. Moussa Alkhalaf and Kamal Al-Shoumer 'Cytogenetic abnormalities and azoospermia factor (AZF) microdeletions in infertile men from Kuwait' J Mol Genet Med. 2010; 4: 232-234.

Estradiolo emiidrato
Estreva® 0,1% *Gel*

Dep. c/o AIFA in data 30/10/2014

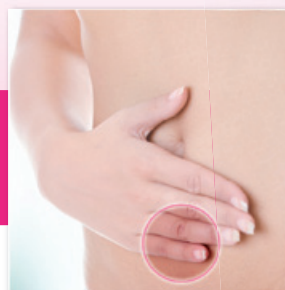
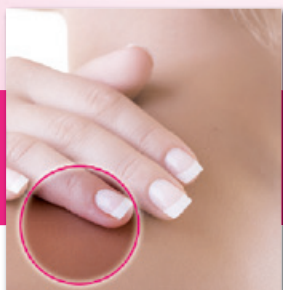
TH 041014



L'estrogenoterapia su misura per lei.

DOSI EROGATE				
1 push	2 push	3 push	4 push	5 push
				
0.5 mg di Estradiolo	1 mg di Estradiolo	1.5 mg di Estradiolo	2 mg di Estradiolo	2.5 mg di Estradiolo

POMPA
DOSATRICE



TEVA

Women's Health



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

nomegestrolo acetato 2,5 mg/estradolo 1,5 mg

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Compresse attive bianche rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato). Compresse placebo gialle rivestite con film: la compressa non contiene principi attivi. **Eccipienti con effetti noti:** Ogni compressa attiva bianca rivestita con film contiene 57,71 mg di lattosio monoidrato. Ogni compressa placebo gialla rivestita con film contiene 61,76 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresa rivestita con film (compressa). Compresse attive rivestite con film: bianche, rotonde, con la scritta "ne" impressa su entrambi i lati. Compresse placebo rivestite con film: gialle, rotonde, con la scritta "p" impressa su entrambi i lati. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Contraccezione orale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** **Posologia** Deve essere assunta una compressa ogni giorno, per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive bianche, seguite da 4 compresse placebo gialle. Una volta terminata una confezione si inizia immediatamente la confezione successiva, senza interrompere l'assunzione giornaliera delle compresse e indipendentemente dalla presenza o assenza del sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente dopo 23 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa bianca e può non essere ancora terminato all'inizio della nuova confezione. Vedere "Controllo del ciclo" nel paragrafo 4.4. **Popolazioni particolari** **Compromissione renale** Benché non siano disponibili dati in pazienti con compromissione renale, è improbabile che la compromissione renale abbia effetti sull'eliminazione di nomegestrolo acetato ed estradiolo. **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con insufficienza epatica. Poiché il metabolismo degli ormoni steroidei può essere compromesso nelle pazienti con malattia epatica grave, l'uso di Zoely non è indicato in queste donne fino a che i valori di funzionalità epatica non siano ritornati normali (vedere paragrafo 4.3). **Modo di somministrazione** **Uso orale.** **Come prendere Zoely** Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido, secondo necessità, nell'ordine indicato sul blister. Alla confezione sono allegate etichette adesive che recano l'indicazione dei 7 giorni della settimana. La donna deve scegliere l'etichetta che inizia con il giorno in cui comincia ad assumere le compresse e applicarla sul blister. **Come iniziare a prendere Zoely** **In assenza di una contraccezione ormonale precedente (nel mese passato)** La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno delle mestruazioni). In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivi orali combinati (COC), anello vaginale o cerotto transdermico)** La donna deve assumere Zoely preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo COC precedente, al più tardi il giorno successivo all'intervallo senza assunzione di compresse o con assunzione di compresse placebo del suo COC precedente. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Zoely preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva. **Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto, iniettabile) o di un dispositivo intrauterino ormonale (Intra Uterine System, IUS).** Il passaggio dalla minipillola può avvenire in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno successivo. Un impianto o IUS può essere rimosso in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno della rimozione. Nel caso di un contraccettivo iniettabile, Zoely deve essere assunto il giorno nel quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva. In tutti questi casi, alla donna deve essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo fino a che siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. **Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza** L'assunzione può essere iniziata immediatamente. In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza** Alla donna deve essere consigliata l'assunzione tra i giorni 21 e 28 dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'uso del COC deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale. Per l'uso durante l'allattamento vedere paragrafo 4.6. **Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse** Le raccomandazioni seguenti si riferiscono esclusivamente alla dimenticanza delle compresse attive bianche: In caso di ritardo inferiore a 12 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale. In caso di ritardo superiore a 12 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da tenersi in caso di dimenticanza si basa su due regole fondamentali: • sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive bianche per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario. • quante più compresse attive bianche sono state dimenticate e quanto più vicino sono alle 4 compresse placebo gialle, tanto maggiore è il rischio di gravidanza. **Giorno 17** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio un preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. **Giorno 817** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale, fino a terminare le compresse attive. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere smaltite. La confezione blister successiva deve essere iniziata immediatamente. È improbabile che si verifichi un sanguinamento da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, ma durante l'assunzione delle compresse possono manifestarsi spotting o metrorragia. **2.** La donna può anche essere istruita a interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione blister attuale. In tal caso, deve assumere le compresse placebo dell'ultima fila per un massimo di 4 giorni, compresi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e quindi proseguire con la confezione blister successiva. Se la donna ha dimenticato di assumere qualche compressa e conseguente assenza di sanguinamento da sospensione nella fase delle compresse placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. Dimenticanza di compresse placebo gialle. La protezione contraccettiva non è ridotta. Le compresse gialle dell'ultima (4ª) fila del blister possono essere ignorate. Tuttavia, le compresse dimenticate devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di assunzione del placebo. **Avvertenze in caso di disturbi gastrointestinali** In caso di disturbi gastrointestinali gravi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive addizionali. In caso di vomito entro 34 ore dopo l'assunzione di una compressa bianca, una nuova compressa deve essere assunta al più presto. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'ora di assunzione abituale. Qualora trascorrono più di 12 ore, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse". Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione, deve prelevare la compressa o le compresse bianche aggiuntive da un'altra confezione. **Come spostare o ritardare le mestruazioni** Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire con un'altra confezione blister di Zoely senza assumere le compresse placebo gialle della confezione attuale. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata, fino al termine delle compresse attive bianche della seconda confezione. L'assunzione regolare di Zoely riprenderà dopo che siano state assunte le compresse placebo gialle della seconda confezione. La donna nella fase di prolungamento del ciclo potrà presentare metrorragia o spotting. Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la fase delle compresse placebo gialle di un massimo di 4 giorni. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi il sanguinamento da sospensione e che si manifestino metrorragia e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come avviene quando ritarda la mestruazione). **4.3 Controindicazioni.** I COC non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni riportate di seguito. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti 17βestradolo, le controindicazioni dei COC contenenti eti-

nilestradiolo sono considerate valide anche per Zoely. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Zoely, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta. • Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Presenza o anamnesi di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare). • Presenza o anamnesi di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, angina pectoris). • Presenza o anamnesi di accidente cerebrovascolare. • Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali. • Presenza di un grave o di molteplici fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo 4.4), come ad es.: - diabete mellito con sintomi vascolari; - ipertensione grave; - dislipoproteinemia grave. • Predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, come ad es. resistenza alla proteina C attivata (APC), deficit di antitrombina-III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante). • Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia grave. • Presenza o anamnesi di malattia epatica grave fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica. • Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni). • Tumori maligni dipendenti da steroidi sessuali noti o sospetti (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella). • Emorragia vaginale non diagnosticata. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Avvertenze In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio citati di seguito, i benefici dell'uso di Zoely devono essere valutati caso per caso in rapporto ai possibili rischi e discussi con la donna prima che decida di assumere Zoely. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico dovrà quindi decidere se l'uso di Zoely debba essere interrotto. Tutti i dati riportati di seguito si basano sui dati epidemiologici ottenuti con COC contenenti etinilestradiolo. Zoely contiene 17 estradiolo. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti estradiolo, le avvertenze sono considerate valide anche per Zoely. **Patologie circolatorie** • L'uso di un qualsiasi COC (Zoely compreso) comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato uso. L'aumento del rischio di TEV è massimo nel primo anno in cui la donna utilizza un contraccettivo orale combinato. • Gli studi epidemiologici hanno mostrato che, nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti basse dosi di estrogeni (<50 µg di etinilestradiolo), l'incidenza della TEV è compresa tra circa 20 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti levonorgestrel) e 40 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti desogestrel/gestodene). In confronto, si osservano 510 casi per 100.000 anni-donna nelle non utilizzatrici e 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è fatale nell'12 % dei casi. Non è noto come Zoely influisca su questo rischio in confronto ad altri COC. • Dagli studi epidemiologici emerge inoltre un'associazione tra l'uso dei COC e un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio). • In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene o arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non esiste consenso sulla correlazione tra la comparsa di tali eventi e l'uso dei COC. • I sintomi della trombosi venosa o arteriosa o di un insulto cerebrovascolare possono comprendere: dolore e/o gonfiore inusuale unilaterale all'arto inferiore; dolore improvviso intenso al torace, con o senza irradiazione al braccio sinistro; dispnea improvvisa; crisi improvvisa di tosse; qualsiasi cefalea inusuale, grave, prolungata; improvvisa perdita parziale o totale del visus; diplopia; disartria o afasia; vertigine; collasso con o senza crisi focale; improvvisa debolezza o intorpidimento molto marcato a carico di un lato o di una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto. • Il rischio di eventi tromboembolici nelle utilizzatrici di COC aumenta con: - l'aumento dell'età; - un'anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi; - immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia rilevanti, qualsiasi intervento chirurgico a carico degli arti inferiori, trauma considerevole. In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso del medicinale (in caso di interventi di chirurgia elettiva almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Il trattamento antitrombotico deve essere preso in considerazione se l'uso del COC non è stato interrotto; - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²). • Non esiste consenso sul ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio della trombosi venosa. • Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un insulto cerebrovascolare nelle utilizzatrici di COC aumenta con: - l'aumento dell'età; - il fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni d'età. Le donne di età superiore a 35 anni devono essere fortemente esortate a non fumare se desiderano utilizzare un COC); - dislipoproteinemia; - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²); - ipertensione; - emicrania; - patologia delle valvole cardiache; - fibrillazione atriale; - anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi. • Le altre condizioni mediche che sono state associate a eventi circolatori avversi comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremicoemolitica, malattie intestinali infiammatorie croniche (ad es. morbo di Crohn o colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi. • L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6). • Un aumento della frequenza o gravità dell'emicrania (che può essere prodromica a un evento cerebrovascolare) durante l'uso del COC può essere un motivo per interrompere immediatamente l'uso di Zoely. Le utilizzatrici dei COC devono essere istruite specificamente a contattare il medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso del COC deve essere interrotto. Deve essere iniziata una contraccettazione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici). **Tumori** • In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di carcinoma cervicale nelle donne che utilizzano COC per periodi prolungati (> 5 anni), ma è ancora controverso quanto questi dati siano attribuibili ad altri fattori, come ad es. il comportamento sessuale e il virus del papilloma umano (HPV). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma cervicale nelle utilizzatrici di Zoely. • Con l'uso di COC a dosaggio superiore (50 µg di etinilestradiolo), il rischio di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma ovarico è ridotto. Deve essere confermato se ciò sia valido anche per i COC contenenti 17βestradolo. • Una metaanalisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che esiste un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che attualmente utilizzano COC. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici attuali e recenti di COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende ad essere generalmente in uno stadio clinicamente meno avanzato del carcinoma diagnosticato nelle donne che non hanno mai utilizzato COC. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di questi due fattori. • In casi rari sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni nelle utilizzatrici di COC. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intraaddominali con pericolo di vita. Un tumore epatico deve quindi essere considerato nella diagnosi differenziale in presenza di dolore grave in sede addominale superiore, aumento di volume del fegato o segni di emorragia intraaddominale nelle utilizzatrici di COC. **Altre condizioni** • Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono avere un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC. • Sebbene siano stati osservati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte utilizzatrici di COC, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una correlazione tra l'uso di COC e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e duratura durante l'uso di un COC, è prudente che il medico sospenda l'assunzione delle compresse e tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di COC può essere ripreso se è possibile ottenere valori pressori normali con la terapia antiipertensiva. • È stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei COC, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei COC non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremicoemolitica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi. • Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema. • La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico verificatosi per la prima volta durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali rende necessaria l'interruzione dell'uso dei COC. • Benché i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano COC a basse dosi (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione durante l'uso di un COC, in particolare nei primi mesi di assunzione. • Il peggioramento di una depressione, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa sono stati associati all'uso dei COC. • Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei COC. • Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **Esame/consulto medico** Prima di iniziare o riprendere l'uso di un COC deve essere raccolta l'anamnesi completa (comprendente l'anamnesi familiare) e deve essere esclusa una gravidanza. La pressione arteriosa deve essere misurata e, se indicato dal punto di vista clinico, deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e avvertenze (vedere paragrafo 4.4). La donna deve inoltre essere istruita a leggere con attenzione il foglio illustrativo e ad attenersi alle istruzioni. La frequenza e la natura dei successivi controlli periodici devono essere basate sulle linee guida standard e personalizzate per ogni donna. Le donne devono essere informate che i contraccettivi orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale. **Efficacia ridotta** L'efficacia dei COC può essere ridotta, ad esempio, in caso di dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). **Controllo del ciclo** Con tutti i COC si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o metrorraggia), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa 3 cicli. La percentuale di utilizzatrici di Zoely che ha manifestato perdite di sangue all'interno del ciclo dopo tale periodo di adattamento è stata del 1520 %. Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, cause non ormonali devono essere considerate e procedure diagnostiche adeguate sono indicate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Può essere necessario un raschiamento. Nelle utilizzatrici di Zoely, la durata dei sanguinamenti da sospensione ammonta in media a 34 giorni. Nelle utilizzatrici di Zoely è anche possibile che non si verifichi il sanguinamento da sospensione, benché non siano in gravidanza. Negli studi clinici, il sanguinamento da sospensione è stata assente nei cicli 112 nel 1832 % dei casi. In tali casi, l'assenza del sanguinamento da sospensione non è stata associata a una maggiore frequenza di metrorraggia/spotting nei cicli successivi. Il 4,6 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione nei primi tre cicli di utilizzo, e in questo sottogruppo l'assenza di sanguinamento da sospensione-

ne nei cicli successivi è stata frequente, essendo compresa tra il 76 % e l'87 % delle donne. Il 28 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione in almeno uno dei cicli 2, 3 e 4, associato con un'assenza di sanguinamento da sospensione più frequente nei cicli successivi, compresa tra il 51 % e il 62 %. Se il sanguinamento da sospensione è assente e Zoely è stato assunto secondo le istruzioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, una gravidanza deve essere esclusa prima di continuare l'uso di Zoely, se Zoely non è stato assunto come prescritto o in caso di assenza di due sanguinamenti da sospensione consecutivi. **Popolazione pediatrica** Non è noto se la quantità di estradiolo contenuta in Zoely sia sufficiente a mantenere livelli adeguati di estradiolo nelle adolescenti, in particolare per quanto riguarda l'acquisizione di massa ossea (vedere paragrafo 5.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** **Interazioni Interazioni di altri medicinali con Zoely** Le interazioni tra i contraccettivi orali e i medicinali induttori enzimatici possono indurre metrorragia e anche fallimento contraccettivo. Esempi di principi attivi che inducono gli enzimi epatici e, quindi, aumentano la clearance degli ormoni sessuali, comprendono: fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e medicinali o preparati erboristici contenenti erba di San Giovanni e, in misura ridotta, oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. Anche gli inibitori della proteasi HIV che hanno un potenziale di induzione (ad es. ritonavir e nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina ed efavirenz) possono influire sul metabolismo epatico. Con le sostanze induttrici degli enzimi epatici, deve essere utilizzato un metodo di barriera durante la co-somministrazione dei medicinali e nei 28 giorni successivi alla loro sospensione. In caso di trattamento prolungato con sostanze induttrici degli enzimi epatici deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo alternativo. Non sono stati effettuati studi di interazione con Zoely, ma due studi con rifampicina e ketoconazolo, rispettivamente, sono stati effettuati con una combinazione ad alte dosi di nomegestrolo acetato-estradiolo (nomegestrolo acetato 3,75 mg + 1,5 mg di estradiolo) in donne in postmenopausa. L'uso concomitante di rifampicina riduce l'AUC_{0-∞} di nomegestrolo acetato del 95 % e aumenta l'AUC_{0-12h} di estradiolo del 25 %. L'uso concomitante di ketoconazolo (dose singola da 200 mg) non modifica il metabolismo dell'estradiolo, ma sono stati osservati aumenti privi di rilevanza clinica del picco di concentrazione (85 %) e dell'AUC_{0-∞} (115 %) di nomegestrolo acetato. Conclusioni simili sono attese nelle donne potenzialmente fertili. **Effetti di Zoely su altri medicinali** I contraccettivi orali possono alterare il metabolismo di altri medicinali. Particolare attenzione deve essere prestata all'interazione con lamotrigina. **Esami diagnostici** L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di determinati esami diagnostici, inclusi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. della globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni sono generalmente comprese negli intervalli normali di laboratorio. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** **Gravidanza** Zoely non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Zoely, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta. La maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini di donne che hanno fatto uso di COC contenenti etinilestradiolo prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di COC contenenti etinilestradiolo nelle fasi precoci della gravidanza. I dati clinici su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti avversi di Zoely sul feto o neonato. Negli studi sugli animali è stata osservata una tossicità riproduttiva con la combinazione nomegestrolo acetato / estradiolo (vedere dati preclinici di sicurezza nel paragrafo 5.3). **Allattamento** Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno, ma non vi sono prove di effetti avversi sulla salute del bambino. L'allattamento può essere influenzato dai COC, perché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC non deve essere raccomandato fino allo svezzamento completo e alle donne che desiderano allattare deve essere proposto un metodo contraccettivo alternativo. **Fertilità** Zoely è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Con Zoely non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, nelle utilizzatrici di COC non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** **Riassunto del profilo di sicurezza** Sono stati condotti sei studi clinici multicentrici della durata massima di un anno per valutare la sicurezza di Zoely. Sono state arruolate in totale 3.434 donne di età compresa tra 18 e 50 anni, che hanno completato 33.828 cicli. **Eventi tromboembolici venosi** Durante l'uso *postmarketing* di Zoely sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi (frequenza non nota). Vedere anche paragrafo 4.4. "Patologie circolatorie". **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse** Le reazioni avverse possibilmente correlate che sono state osservate nelle utilizzatrici di Zoely sono elencate nella tabella seguente. Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) e raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa secondo la terminologia MedDRA ¹			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, ritenzione idrica	diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici		riduzione della libido, depressione/umore depresso, alterazioni dell'umore		aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		cefalea, emicrania		disturbi dell'attenzione
Patologie dell'occhio				intolleranza alle lenti a contatto/ secchezza oculare
Patologie vascolari			vampate	
Patologie gastrointestinali		nausea	Distensione addominale	secchezza del cavo orale
Patologie epatobiliari				colecistiti, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne		iperidrosi, alopecia, prurito, pelle secca, seborrea	cloasma, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			sensazione di pesantezza	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento da sospensione anomala	metrorragia, menorragia, dolore mammario, dolore pelvico	ipomenorrea, gonfiore mammario, galattorrea, spasmo uterino, sindrome premenstruale, massa in sede mammaria, dispareunia, secchezza vulvovaginale	odore vaginale, fastidio vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			irritabilità, edema	fame
Esami diagnostici		aumento del peso corporeo	aumento degli enzimi epatici	

¹Nell'elenco è riportato il termine MedDRA più adatto a descrivere una determinata reazione avversa. I sinonimi o le condizioni correlate non compaiono nell'elenco, ma devono essere tenuti in considerazione.

Oltre alle reazioni avverse sopra indicate, nelle utilizzatrici di Zoely sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota). **Descrizione di reazioni avverse selezionate** Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo è stata osservata una serie di reazioni avverse, che sono discusse più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. Queste includono eventi tromboembolici venosi con aumento del rischio di tromboembolia venosa in tutte le donne che utilizzano un contraccettivo orale combinato. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio. Dosi multiple massime pari a cinque volte la dose giornaliera di Zoely e dosi singole massime pari a 40 volte la dose giornaliera di solo nomegestrolo acetato sono state utilizzate nelle donne senza che si siano presentati problemi di sicurezza. Sulla base dell'esperienza complessiva con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presentarsi sono nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve perdita di sangue vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA14. Il nomegestrolo acetato è un progestinico altamente selettivo, derivato dal progesterone, un ormone steroideo naturale. Il nomegestrolo acetato presenta un'elevata affinità per il recettore umano del progesterone e possiede un'attività anti-gonadotropica, un'attività antiestrogenica mediata dal recettore del progesterone, una moderata attività anti-androgenica, ed è privo di qualsiasi attività estrogena, androgena, glucocorticoidica o mineralocorticoidica. L'estrogeno contenuto in Zoely è il 17 β -estradiolo, un estrogene naturale identico al 17 β -estradiolo endogeno umano. L'effetto contraccettivo di Zoely si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni della secrezione cervicale. In due studi comparativi randomizzati, in aperto, di efficacia-sicurezza, oltre 3.200 donne sono state trattate per un massimo di 13 cicli consecutivi con Zoely e oltre 1.000 donne con drospirenone **3 mg** - etinilestradiolo **30 μ g** (regime 21/7). Nel gruppo di Zoely sono stati riportati acne nel 15,4 % delle donne (contro il 7,9 % nel gruppo di confronto), aumento ponderale nell'8,6 % delle donne (contro il 5,7 % nel gruppo di confronto) e sanguinamento da sospensione anomala (principalmente assenza di sanguinamento da sospensione) nel 10,5 % delle donne (contro lo 0,5 % nel gruppo di confronto). Nello studio clinico condotto con Zoely nell'Unione Europea sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: - Insuccesso del metodo: 0,40 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 1,03) - Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 0,38 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 0,97). Nello studio clinico condotto con Zoely negli Stati Uniti sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: - Insuccesso del metodo: 1,22 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,18) - Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 1,16 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,08). In uno studio randomizzato, in aperto, 32 donne sono state trattate per 6 cicli con Zoely. Dopo l'interruzione dell'assunzione di Zoely, nel 79 % delle donne è stata osservata una ripresa dell'ovulazione nei primi 28 giorni successivi all'ultima compressa assunta. In uno studio clinico è stata valutata l'istologia endometriale in un sottogruppo di donne (n = 32) dopo 13 cicli di trattamento. Non sono stati rilevati risultati anomali.

Popolazione pediatrica Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età. I dati farmacocinetici disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Nomegestrolo acetato Assorbimento Il nomegestrolo acetato somministrato per via orale è assorbito rapidamente. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 7 ng/ml, sono raggiunte 2 h dopo somministrazione singola. La biodisponibilità assoluta di nomegestrolo acetato dopo una dose singola è del 63 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di nomegestrolo acetato.

Distribuzione Il nomegestrolo acetato è ampiamente legato all'albumina (9798 %), ma non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (*Corticoid Binding Globulin*, CBG). Il volume di distribuzione apparente di nomegestrolo acetato allo stato stazionario è di 1.645 \pm 576 l.

Biotrasformazione Il nomegestrolo acetato è metabolizzato in molti metaboliti idrossilati inattivi da parte degli enzimi epatici del citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP3A5, con un possibile contributo di CYP2C19 e CYP2C8. Il nomegestrolo acetato e i suoi metaboliti idrossilati subiscono un esteso metabolismo di fase 2, con formazione di glucurono e solfato coniugati. La clearance apparente allo stato stazionario è di 26 l/h. **Eliminazione** L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 46 h (range di 2883 h) allo stato stazionario. L'emivita di eliminazione dei metaboliti non è stata determinata. Il nomegestrolo acetato è escreto con le urine e le feci. Approssimativamente l'80 % della dose è escreto nelle urine e nelle feci entro 4 giorni. L'escrezione di nomegestrolo acetato è stata pressoché completa dopo 10 giorni e le quantità escrete sono state superiori nelle feci in confronto alle urine. **Linearità** È stata osservata linearità di dose nel range 0,6255 mg (valutata in donne fertili e in post-menopausa).

Condizioni di stato stazionario La farmacocinetica del nomegestrolo acetato non è influenzata dall'SHBG. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 12 ng/ml, sono raggiunte 1,5 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario sono di 4 ng/ml.

Interazioni farmacologiche In vitro, il nomegestrolo acetato non determina induzione o inibizione di rilievo degli enzimi del citocromo P450 e non presenta interazioni clinicamente rilevanti con la proteina di trasporto P-gp.

Estradiolo Assorbimento L'estradiolo è soggetto a un marcato effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente dell'1 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di estradiolo.

Distribuzione La distribuzione dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nell'organismo e generalmente presenti in concentrazioni maggiori negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. L'estradiolo circola nel sangue legato alla SHBG (37 %) e all'albumina (61 %), mentre solo l'12 % circa è libero.

Biotrasformazione L'estradiolo esogeno somministrato per via orale è ampiamente metabolizzato. Il metabolismo dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. L'estradiolo è rapidamente trasformato nell'intestino e nel fegato in molti metaboliti, principalmente estrone, che vengono successivamente coniugati ed entrano nella circolazione enteroepatica. Esiste un equilibrio dinamico tra estradiolo, estrone ed estrone-solfato dovuto a diverse attività enzimatiche comprendenti estradiolo-deidrogenasi, solfotransferasi e arilsofatasi. L'ossidazione di estrone ed estradiolo è dovuta agli enzimi del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extraepatico), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

Eliminazione L'estradiolo è rapidamente eliminato dalla circolazione. A causa del metabolismo e della circolazione enteroepatica è presente un ampio pool circolante di estrone solfati e glucuronidi. Ne deriva un'emivita di eliminazione di estradiolo altamente variabile corretta al basale, che è pari a 3,6 \pm 1,5 h in seguito a somministrazione endovenosa.

Condizioni di stato stazionario Le massime concentrazioni sieriche dell'estradiolo ammontano a circa 90 pg/ml e sono raggiunte 6 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni sieriche medie sono di 50 pg/ml e questi livelli di estradiolo corrispondono alla fase precoce e tardiva del ciclo mestruale.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica La farmacocinetica del nomegestrolo acetato (obiettivo primario) dopo una singola dose orale di Zoely è stata simile nelle adolescenti sane postmenarca e nei soggetti adulti. Tuttavia, dopo una singola dose orale, per la componente estradiolo (obiettivo secondario) l'esposizione è stata minore del 36 % nelle adolescenti in confronto ai soggetti adulti. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

Effetti della compromissione renale Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie renali sulla farmacocinetica di Zoely.

Effetti della compromissione epatica Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie epatiche sulla farmacocinetica di Zoely. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nelle donne con compromissione epatica.

Gruppi etnici Non sono stati effettuati studi formali per determinare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estradiolo, nomegestrolo acetato o con la combinazione hanno evidenziato gli effetti previsti di estrogeni e progestinici. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati con la combinazione hanno evidenziato una tossicità fetale, compatibile con l'esposizione all'estradiolo. Con la combinazione non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi. Il nomegestrolo acetato non è genotossico. Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono favorire la proliferazione di determinati tessuti e tumori ormonedipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa (comprese attive bianche rivestite con film e compresse placebo gialle rivestite con film) Lattosio monoidrato; Cellulosa microcristallina (E460); Crospovidone (E1201); Talco (E553b); Magnesio stearato (E572); Silice colloidale anidra. **Rivestimento della compressa (comprese attive bianche rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203); Titanio diossido (E171); Macrogol 3350; Talco (E553b) **Rivestimento della compressa (comprese placebo gialle rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203); Titanio diossido (E171); Macrogol 3350; Talco (E553b); Ferro ossido giallo (E172); Ferro ossido nero (E172).

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Blister in PVC/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse rivestite con film bianche e 4 compresse rivestite con film gialle). Confezioni: 28, 84, 168 e 364 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Le compresse dei COC (incluse le compresse di Zoely) che non servono più non devono essere gettate nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Le sostanze ad attività ormonale contenute nella compressa possono avere effetti nocivi se raggiungono l'ambiente acquatico. Le compresse devono essere restituite alla farmacia o smaltite diversamente in condizioni di sicurezza in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Theramex S.r.l. Via Messina 38 - 20154 Milano - Italia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. EU/1/11/690/001; EU/1/11/690/002; EU/1/11/690/003; EU/1/11/690/004.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Ottobre 2013.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Classe C - RR
Prezzo al pubblico € 14,95

TEVA

Women's Health

elevit®

Aiuta la **mamma**,
protegge il **bambino**.



Depositato presso AIFA in data 21/07/2011



PRE-CONCEPIMENTO



IN GRAVIDANZA



NELL'ALLATTAMENTO

Da Bayer, **Elevit**: il farmaco OTC **multivitaminico e multiminerale specificamente formulato per la gravidanza e l'allattamento**.

- ☛ **Nel bambino**: riduce il rischio di **malformazioni congenite** (quali la spina bifida)¹
- ☛ **Nella mamma**: fornisce l'adeguato apporto di vitamine e minerali per l'**aumentato fabbisogno** in gravidanza e allattamento².
- ☛ La sua efficacia e tollerabilità sono dimostrate da un importante studio clinico¹ e dall'utilizzo da parte di milioni di donne nel mondo.

1. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. Br Med J 1993; 306:1645-8

2. Livelli di Assunzione giornaliera Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana



Contracezione orale

Che cosa la rende felice?

- una nuova casa?
- un nuovo amore?
- Zoely, naturalmente!



zoely®
La pillola monofasica
con estrogeno naturale.

2,5 mg/1,5 mg
nomegestrolo acetato - estradiolo
comprese rivestite con film

TEVA

Women's Health

Cod. TH010414

Depositato presso l'AIFA in data 13/5/2014