

L'impatto della menopausa sulla salute delle donne che vivono con l'infezione da HIV.

The impact of menopause on health of women living with HIV infection.

Elena Ricci¹, Tiziana Quirino²

¹Dipartimento Donna-Bambino-Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Fondazione per lo studio delle Infezioni e delle Allergopatie (ASIA)

Riassunto

Dall'introduzione della HAART, l'attesa di vita dei pazienti con HIV è diventata simile a quella della popolazione generale. L'attenzione quindi si è spostata dalla cura dell'infezione in sé alla gestione complessiva del paziente che invecchia, in presenza di comorbidità e interazioni tra i farmaci. Una complicazione aggiuntiva nelle donne è rappresentata dalla menopausa, sia per la gestione in sé della transizione, sia per le eventuali interazioni tra menopausa, infezione da HIV e trattamenti antiretrovirali. Tanto l'infezione, quanto l'età di per sé e lo stato menopausale possono accelerare lo sviluppo di comorbidità: in particolare le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi. Questa situazione implica una notevole complessità, che chi si occupa della cura delle donne che invecchiano con HIV dovrà gestire sempre più spesso.

Abstract

Since HAART introduction, life expectancy of HIV patients can approach that of the general population. Therefore, focus shifted from HIV infection treatment to overall management of ageing patients, in the presence of co-morbidities and drug-drug interactions. For women, menopause represents an additional complication, due to both the management of menopausal transition per se and the possible interactions between menopause, HIV infection and antiretroviral therapy. Moreover, infection, ageing, and menopausal status may speed up co-morbidity occurrence: notably, cardiovascular diseases and osteoporosis. This situation implies a remarkable complexity, to be managed by physicians, who more and more often would care for women ageing with HIV.

Introduzione

Da quando l'utilizzo della highly active anti-retroviral therapy (HAART) l'ha trasformata in una malattia cronica, l'infezione da HIV è diventata una condizione con cui la maggior parte dei pazienti si trova a convivere, con un'attesa di vita quasi pari a quella della popolazione generale. Come tale, va ad aggiungersi alle altre condizioni frequenti nella persona che invecchia e contribuisce probabilmente ad aumentare la presenza di comorbidità (1). L'attenzione quindi si è spostata dalla cura dell'infezione in sé alla gestione complessiva delle comorbidità, delle interazioni tra i farmaci e dell'invecchiamento del paziente.

In Italia, come nel resto del mondo, le donne in età menopausale che vivono con HIV sono in aumento, sia per la prolungata sopravvivenza che, purtroppo, per la presenza di nuove infezioni anche nella fascia di età più adulta. Come riportato dal Centro operativo AIDS, nel 2017 23.3% delle nuove diagnosi si è verificata tra i 40 e i 49 anni, e 15.7% tra i 50 e i 59: circa il 20% di queste nuove diagnosi riguarda le donne

(2). Tra le condizioni da gestire nell'invecchiamento delle donne che vivono con HIV la menopausa sarà quindi sempre più presente.

L'Organizzazione mondiale della Sanità definisce la menopausa naturale come la cessazione permanente del mestruo, per un periodo di almeno 12 mesi, dovuto alla perdita di attività follicolare ovarica, in assenza di altri processi fisiologici o patologici. La menopausa si verifica nella maggior parte delle donne tra i 50 e i 52 anni, ma con considerevoli variazioni geografiche (3).

Rispetto agli uomini della stessa età, le donne in pre-menopausa sono parzialmente protette da una serie di condizioni, grazie all'azione degli estrogeni, prodotti principalmente dalle ovaie, che contribuiscono a mantenere un buon profilo lipidico e l'elasticità dei vasi sanguigni. Con l'età, l'attività delle ovaie diminuisce progressivamente. L'insufficienza ovarica conduce a cambiamenti neuro biochimici le cui conseguenze sono sintomi vasomotori (vampate, sudorazione), disturbi del sonno, ansia, depressione, declino neurocognitivo. Inoltre, lo squilibrio

Autore per la corrispondenza:

Elena Ricci
Fondazione IRCCS
Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Via della Commenda 12
20122 Milano, Italy.

ed.ricci@libero.it

Keywords:

HIV; older women; menopause; gender medicine.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(1): 17-24

DOI: 10.19198/JHA31470

Menopausa	Definizione
naturale	Cessazione permanente delle mestruazioni, dovuta alla perdita di attività follicolare; la diagnosi è effettuata retrospettivamente, dopo 12 mesi di amenorrea in assenza di altre cause patologiche o fisiologiche
peri-menopausa	il periodo immediatamente precedente la menopausa, in cui si sviluppano i lineamenti endocrinologici, biologici e clinici della menopausa, e il primo anno successivo alla menopausa
precoce	menopausa naturale che si verifica tra i 40 e i 45 anni
prematura o anticipata	menopausa naturale che si verifica prima dei 40 anni (<i>detta anche POF, premature ovarian failure</i>)
indotta	cessazione delle mestruazioni che segue la rimozione chirurgica di una o entrambe le ovaie (<i>con o senza isterectomia</i>) o ablazione iatrogena della funzione ovarica (<i>es. da chemioterapia o radioterapia</i>)

Tabella 1. Classificazione degli stati menopausali (3).

del rapporto tra androgeni e estrogeni induce cambiamenti metabolici che favoriscono l'accumulo di grasso viscerale e l'aumento della circonferenza addominale, con conseguente aumento del rischio di patologie cardiovascolari. In post-menopausa, il rischio cardiovascolare nelle donne è perfino maggiore rispetto a quello degli uomini della stessa età (4). Infine, alcune comorbidità legate si verificano con maggior frequenza nelle donne già in età pre-menopausale e aumentano dopo il climaterio, come l'osteoporosi (5). Nelle donne HIV positive, l'infezione può influire sulla storia naturale, sui sintomi e sulle complicazioni della menopausa, mentre a sua volta la menopausa può influenzare il corso dell'infezione da HIV. Se quindi la menopausa rappresenta un momento di transizione importante in tutte le donne, dal punto di vista della salute, nelle donne con HIV la situazione è più complessa: la gestione di questo momento particolare pone problemi la cui magnitudine è ancora in via di definizione.

Età alla menopausa

Diversi studi hanno indagato se esiste un effetto dell'infezione da HIV sull'età alla menopausa, con risultati contrastanti. Alcuni hanno suggerito che l'età alla menopausa sia inferiore nelle donne con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, e la frequenza della menopausa precoce più elevata (6).

Nelle donne HIV positive l'età mediana alla menopausa, nelle diverse ricerche, varia da 46 (7) a 50 anni (8), ed è generalmente inferiore a quella stimata nella popolazione generale. Nei pochi studi in cui è presente un gruppo di controllo HIV negativo, la differenza è risultata significativa. In una coorte di 541 donne (53% HIV positive) arruolate tra i 35

e i 39 anni (7), l'età alla menopausa era di 46 anni nelle donne con infezione e 47 in quelle senza; analogamente, in una coorte di 1431 donne (1139 HIV positive e 292 HIV negative), la mediana dell'età era di 47 e 48 anni rispettivamente (9).

Anche la frequenza di menopausa prematura o precoce (**Tabella 1** per le definizioni) presenta ampie differenze tra i gruppi studiati: dal 2.3% di una coorte brasiliana (10) al 26% di una coorte statunitense (8), passando per il 7% di uno studio retrospettivo condotto in Gran Bretagna (11) e il 12% di un'analisi cross-sectional francese (12). La differenza tra queste stime è dovuta probabilmente alla composizione dei gruppi di donne in studio, in particolare per l'etnia e i fattori di rischio per l'acquisizione di HIV. I fattori che influenzano l'età alla menopausa nelle donne con HIV sono in parte gli stessi riscontrati nelle donne in generale: fumo, età al menarca, peso, etnia, abuso di sostanze quali droghe e alcool. In aggiunta, è emersa l'indicazione che l'infezione cronica da HCV, spesso presente con quella da HIV, sia associata all'insorgenza di menopausa precoce, e che un basso livello di CD4, <50 cell/μL (10) o <200 cell/μL (8,12), sia direttamente correlato all'età alla menopausa. Al contrario, due studi statunitensi non trovano alcuna relazione tra la menopausa e le variabili immunologiche o virologiche (8,9). A supportare però un ruolo dell'infezione sulla menopausa la relazione diretta riscontrata tra CD4 e ormone anti-muelleriano, associato alla riserva ovarica (13) e l'associazione inversa tra la presenza di HIV e livelli di ormone follicolo stimolante (14).

Il solo studio effettuato sulla menopausa nelle donne italiane HIV positive (15) mostra che, rispetto al dato presente in letteratura sulla popolazione generale italiana (16), la prevalenza di menopausa precoce era del 7.6% (vs 7.1% nella popolazione generale) e quella di menopausa prematura o anticipata 2.6% (vs 1.8%). Quindi la proporzione di pazienti in menopausa precoce e anticipata era più elevata nelle donne HIV positive, nonostante quelle incluse nello studio DIDI avessero al massimo 46 anni. All'interno di questo gruppo, le donne con diagnosi di AIDS avevano una probabilità circa 3 volte maggiore di essere in menopausa precoce. Questi dati suggeriscono dunque, anche se non unanimemente, che la presenza di infezione da HIV anticipi l'età alla menopausa naturale; emerge però anche l'indicazione, ugualmente non univoca, che

una gestione corretta dell'infezione, con il mantenimento di elevati livelli di CD4, abbia tra gli altri effetti positivi anche quello di contribuire a prevenire una menopausa precoce.

Infine, è da ricordare uno studio di coorte (9) che ha arruolato 1431 donne di età inferiore o uguale 55 anni (80% HIV positive): nelle donne con amenorrea ≥ 12 mesi, 47% nel gruppo HIV positivo aveva un profilo ormonale menopausale (con FSH aumentato), a confronto con il 69% delle donne HIV negative. In questo contesto, la menopausa nelle donne con HIV deve essere confermata, in quanto l'amenorrea senza menopausa è frequente, con conseguenze sul counseling per la contraccezione e sullo screening per le comorbidità associate alla menopausa.

Sintomi della menopausa

I principali sintomi della menopausa sono vasomotori (vampate, sudorazione) e psicologici (ansia, depressione, insonnia), e possono essere molto debilitanti, richiedendo una gestione specifica da parte del medico curante. Nella considerazione generale, si tratta di sintomi che durano meno di 2 anni, quindi a breve termine. Tuttavia, recentemente si è constatato che in oltre la metà delle donne la durata dei sintomi vasomotori può essere superiore a 4 anni e arrivare fino a 7 (17). Al di là del disagio causato da questi sintomi, si stanno accumulando prove che legano la presenza dei sintomi vasomotori a conseguenze a lungo termine per la salute (4). In particolare, da uno studio su oltre 11000 donne tra i 45 e i 50 anni, emerge che chi ha frequenti sintomi vasomotori è a maggior rischio di malattia coronarica (18).

Eventuali variazioni di frequenza e severità dei sintomi associati alla menopausa, nelle donne HIV positive, possono essere dovute sia al virus sia ai trattamenti utilizzati per controllare l'infezione. L'impatto di questi due fattori è comunque lontano dall'essere certo.

Diversi studi rilevano l'associazione tra sintomi vasomotori, in particolare vampate e sudori notturni, e la presenza di HIV: la stima dell'aumento di rischio per le donne HIV positive variava dal 25% di Miller e coll. (19) al 65% di Ferreira e coll. (20). Anche la severità sembra maggiore nelle donne HIV positive (21): in peri-menopausa, le donne HIV positive sembrano sperimentare vampate, insonnia, umore depresso e ansia, con severità maggiore rispetto alle donne HIV negative. La conseguente diminu-

zione di qualità della vita potrebbe influire sull'aderenza alle terapie antiretrovirali. Questi risultati, però, non vengono replicati altrove: diversi studi (22-24) non dimostrano alcuna relazione tra la presenza di HIV e frequenza e intensità dei sintomi vasomotori.

Per quanto riguarda la relazione con le variabili legate all'infezione, un solo studio (25) rileva una maggior frequenza dei sintomi nelle donne con $CD4 > 500$ cell/ μ L, mentre Looby e coll. (21) non riscontrano alcuna differenza legata al livello di CD4. In Italia, Sorlini e coll. (26) hanno messo a confronto 20 donne HIV positive e 21 HIV negative di 65 anni e oltre, non rilevando differenze tra i due gruppi in termini di frequenza di depressione, ma trovando un peggior risultato nei test neuropsicologici nelle donne HIV positive. Si tratta comunque di un risultato che si rileva di frequente, non limitato alle sole donne in menopausa (23) e con il quale la menopausa di per sé non sembra essere associata.

Una recente sorveglianza online (27) su oltre 1300 soggetti (26% donne) ha rilevato che due sintomi comuni tra le persone che vivono con HIV, cioè stanchezza e dolori muscolari, sono più frequenti nelle donne rispetto agli uomini, e sono esacerbati dall'essere in menopausa, indipendentemente dall'età, dalla durata dell'infezione da HIV e dalla presenza di condizioni HIV- e non-AIDS correlate. Anche la presenza di disturbi del sonno è maggiore nelle donne in menopausa, indipendentemente dall'età, dalla durata dell'HIV e da altre co-morbidità non AIDS-associate.

È stato suggerito che la presenza di sintomi, oltre a causare un oggettivo peggioramento della qualità della vita, rappresenti anche un rischio per la gestione del trattamento dell'infezione da HIV.

Infatti, uno studio cross-sectional (28), che peraltro non rileva differenze significative nella frequenza di depressione tra donne HIV positive e HIV negative, mostra come in entrambi i gruppi la depressione aumenti dalla pre- alla post-menopausa: nelle donne HIV positive, la presenza di depressione si associa a una minore aderenza alla terapia e a un basso livello di CD4 (< 200 cell/ μ L).

Può dunque esistere un effetto dei sintomi sull'aderenza alla ART. Un'associazione tra la presenza di sintomi depressivi e una scarsa aderenza alla ART era già stata rilevata in un gruppo di 225 persone HIV positive: tra chi aveva un'aderenza ottimale al baseline, le persone che sviluppavano sintomi

depressivi avevano una probabilità quasi doppia di diventare scarsamente aderenti (29). In uno studio prospettico di 109 donne in peri-menopausa, la presenza di sintomi severi rappresentava un fattore di rischio per aderenza inferiore al 95% (30). Da questo studio emerge anche la bassa offerta di trattamento per questo genere di sintomatologia o per la menopausa in sé: circa 10% tra antidepressivi e terapia ormonale sostitutiva.

Menopausa e progressione di HIV

La risposta al trattamento nelle donne che, invecchiando, subiscono alterazioni ormonali è una considerazione chiave. È stato infatti osservato che le donne non in trattamento, se più vecchie, hanno livelli di CD4 inferiori alle donne più giovani nella stessa situazione: ciò può essere dovuto sia alla diminuzione, con l'avanzare dell'età, di alcuni tipi di linfociti anche nei soggetti non HIV positivi, sia al timing dell'infezione (31).

Anche lo stato menopausale in sé può condurre a una diminuzione dei CD4 e di conseguenza a una minore risposta alla terapia; i risultati degli studi non sono completamente coerenti. Uno studio del 2002 mostra un livello di CD4, a 3 anni dalla sierconversione, inferiore nelle donne in menopausa messe a confronto con le donne in pre-menopausa (32). Tuttavia, studi più recenti (33,34) concludono che lo stato menopausale non influenza la risposta alla ART. In Calvet e coll. (34) tuttavia resta più contenuto l'aumento dei CD4 a due anni dall'inizio della terapia di prima linea, nelle donne in menopausa, indipendentemente dal tipo di regime usato.

L'invecchiamento di per sé porta ad alterazioni della farmacocinetica degli antiretrovirali, con ridotta clearance renale e epatica (35), e possibili implicazioni per la risposta al trattamento e per la tossicità: l'aumento della concentrazione plasmatica rende necessaria la gestione attenta dei pazienti anziani, anche in assenza di effetto indipendente della menopausa. I pochi dati disponibili sembrano però rassicuranti. Gervasoni e coll. (36) non rilevano effetto della menopausa sulla concentrazione ematica di tenofovir, confrontando due gruppi di donne differenti per età e stato menopausale. Lo stesso risultato emerge dallo studio di Cottrell e coll. (37) in cui la distribuzione ematica di raltegravir nelle donne in post-menopausa non differisce in maniera significativa da quella di donne pre-menopausali, sia HIV positive che HIV negative.

Comorbidità

Le comorbidità più importanti nelle donne in menopausa sono le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi con conseguenti fratture. In particolare per le donne con infezione da HIV, la più giovane età alla menopausa le espone precocemente sia all'esaurimento dell'azione cardioprotettiva dovuta agli estrogeni, sia all'inizio dell'osteoporosi.

Malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono una comorbidità frequente nei pazienti con HIV, e rappresentano una causa importante di morte. L'associazione tra HIV e malattie cardiovascolari è ben documentata, e riepilogata in una recente meta-analisi (38), dove viene indicato un aumento di rischio significativo e importante per tutti gli eventi di tipo cardiovascolare considerati (infarto miocardico, malattia coronarica, ictus, ischemia, emorragia cerebrale), nei soggetti con infezione da HIV rispetto agli individui HIV negativi. In questa metanalisi, limitando l'osservazione alle persone HIV positive, si evinceva un rischio maggiore di infarto miocardico e malattia coronarica negli uomini, ma rischio simile in uomini e donne per ictus, ischemia e emorragia cerebrale. Gli estrogeni esercitano un'azione cardioprotettiva, promuovono il rimodellamento vascolare e hanno un'importante attività immuno-modulatrice (39). La menopausa, causando la riduzione degli estrogeni, porta all'attenuazione della differenza di rischio cardiovascolare tra i sessi. Inoltre, la menopausa precoce è stata associata nella popolazione generale a un aumento di rischio di malattia coronarica e ictus, con un hazard ratio di 2.08 (95% CI, 1.17-3.70) e 2.19 (95% CI, 1.11-4.32), rispettivamente (40). Tale associazione era indipendente dagli altri tradizionali fattori di rischio. Nelle donne HIV positive la menopausa precoce sembra più frequente, esponendole dunque a un rischio aggiuntivo rispetto alle donne HIV negative.

In una recente revisione, Solomon e coll. (41) hanno esplorato diversi aspetti delle malattie cardiovascolari nelle donne con HIV: epidemiologia, fisiopatologia, fattori di rischio tradizionali e associati a HIV e gestione dei problemi cardiovascolari, concentrandosi in particolare sulla malattia coronarica. In conclusione, sembra che nelle donne l'aumento di rischio causato da HIV sia più marcato che negli uomini, dal momento che alcuni fattori di rischio, quali l'obesità e la sindrome metabolica, sono più

prevalenti nelle donne. Ad esempio, uno studio italiano (42) ha riportato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico, confrontando i pazienti HIV con la popolazione generale, più marcato nelle donne (tasso di incidenza standardizzato 2.91) che negli uomini (tasso di incidenza standardizzato 1.89). Questo studio va a confermare un'osservazione precedente effettuata in una coorte HIV francese (43), dove il tasso di incidenza standardizzato per l'infarto del miocardio, rispetto alla popolazione generale, era 2.7 nelle donne e 1.4 negli uomini. Nella popolazione generale, la terapia ormonale sostitutiva, in particolare iniziata in giovane età, sembrerebbe protettiva nei confronti della malattia coronarica (44), anche se la durata ottimale della terapia non è stabilita e il profilo rischio-beneficio va accuratamente pesato. Tale considerazione vale a maggior ragione nelle donne HIV positive, che già sono esposte a un maggior carico tanto di comorbidità quanto di trattamenti cronici.

Osteoporosi

Una conseguenza importante della menopausa è la riduzione della densità ossea e il conseguente rischio di osteoporosi e fratture da fragilità. Per le donne HIV positive questo aspetto desta particolare preoccupazione. Infatti, le persone con infezione da HIV sono soggette a un maggior rischio di osteopenia, osteoporosi e fratture (45). L'impoverimento estrogenico ha probabilmente un effetto additivo su un rischio già elevato, dovuto tanto agli stili di vita (maggiore prevalenza di fumo, abuso di alcool e droghe, e basso peso corporeo) quanto all'azione del virus, che causa uno stato infiammatorio permanente (46), e all'immunoricostruzione associata al rapido aumento dei marcatori di riassorbimento osseo (47), che fornisce una spiegazione unificante della perdita d'osso comune a tutte le ART.

Una revisione del 2015 (48) riportava che su 8 studi che hanno indagato il ruolo della menopausa, 6 trovavano un effetto indipendente sulla perdita d'osso nelle donne HIV positive, mentre il dato per l'aumento delle fratture non era consistente. In effetti, l'analisi di una coorte statunitense (Women's Interagency Study) a 5 anni di osservazione mediana dall'arruolamento, ha rilevato tassi di frattura simili nei gruppi HIV+ (età mediana 40 anni) e HIV- (età mediana 36 anni) (49): 1.8 e 1.4 su 100 anni paziente, rispettivamente ($p=0.12$), e nessun effetto della menopausa. Un'analisi successiva, in cui sono

stati aggiunti 5 anni di osservazione, ha tuttavia smentito questi risultati (50): con l'invecchiamento del campione i tassi di frattura sono aumentati, e la forbice tra le stime si è ampliata, per cui il tasso di incidenza nelle donne HIV positive è aumentato a 2.19/100 anni paziente, mentre quello delle donne HIV negative è diventato 1.54/100 anni paziente ($p=0.0002$). In un modello corretto per la sola età, la menopausa rappresentava un rischio indipendente, mentre nel modello completo tale significatività si perdeva (50). In tutto ciò, bisogna osservare che la maggior parte dei dati presenti in letteratura su questo argomento ha origine in nord America, e non è perciò scontato che i risultati siano applicabili anche in contesti diversi.

I trattamenti per l'osteoporosi in presenza di infezione da HIV non sono diversi da quelli indicati nella popolazione HIV negativa. Le donne con menopausa precoce o prematura possono essere trattate con terapia ormonale sostitutiva, sempre considerando il rapporto tra rischio e beneficio della singola paziente (51).

Fibrosi epatica

La patologia epatica è da tempo riconosciuta come una delle più frequenti cause di morte nei soggetti con infezione da HIV dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale (52). Questo deriva anche dal fatto che, per motivi epidemiologici, in questi pazienti è frequente la coinfezione con HCV con conseguente progressione più rapida della fibrosi epatica rispetto a quanto rilevato nei pazienti che presentano solo infezione da HCV (53,54).

Nella popolazione generale è stata descritta una differente progressione della fibrosi epatica in relazione al sesso. Negli uomini l'evoluzione è in genere accelerata rispetto alle donne, ma il quadro si modifica con la menopausa, quando la produzione di estrogeni si riduce progressivamente (55). Studi cross-sectional hanno dimostrato, in donne monoinfette per HCV, un incremento della fibrosi in post-menopausa rispetto alla fase pre-menopausale: questo dato supporterebbe l'effetto protettivo degli estrogeni (56,57).

Un recente studio (58) ha valutato la progressione della malattia epatica in 405 donne con coinfezione HIV/HCV utilizzando come marcatori gli scores FIB-4 e APRI (AST-to-platelet ratio index). Si evidenzia un incremento della fibrosi nel periodo definito come peri-menopausa e l'effetto prosegue

durante la post-menopausa, se confrontato con il quadro in pre-menopausa. Gli Autori concludono che nelle donne con coinfezione HIV/HCV la fibrosi epatica progredisce più rapidamente a partire dal periodo della peri-menopausa.

Valutando la disponibilità e l'efficacia del trattamento dell'epatite da HCV è verosimile che questa problematica andrà riducendosi molto rapidamente. In considerazione però dei presupposti descritti alla base dell'incremento della fibrosi nelle donne in stato menopausale, potrebbe essere utile valutare se esiste lo stesso fenomeno nelle malattie epatiche non HCV correlate, in presenza di infezione da HIV.

Conclusioni

Le evidenze fin qui raccolte suggeriscono, che le donne HIV positive vanno incontro alla menopausa prima delle loro controparti negative, sperimentano sintomi più frequenti e/o severi, e sono a rischio di comorbidità esacerbate dall'infezione, dall'età e dalla menopausa stessa.

Sia nel caso delle malattie cardiovascolari che

dell'osteoporosi, il primo tipo di intervento è la prevenzione, che si attua innanzitutto agendo sui fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool) possono essere consigliati a tutte le donne HIV positive.

Complessivamente, si evidenzia che le informazioni relative alla gestione della paziente nella fase della transizione menopausale sono ancora scarse. Nonostante ci siano indicazioni che i sintomi, in particolare severi, che accompagnano gli anni della menopausa possano influire negativamente non solo sulla qualità della vita, ma anche sull'aderenza alla ART e quindi sul controllo dell'infezione da HIV, mancano le informazioni necessarie a chi debba farsi carico di accompagnare le donne in questa fase. Inoltre, mancano studi sui rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva contemporanea alla ART, anche se si suggerisce di porre attenzione alla presenza dei sintomi vasomotori, dal momento che, come nella popolazione generale, la loro severità potrebbe essere indicatore precoce di rischio cardiovascolare e osteoporotico. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Santoro C, Ricci E, De Gennaro N, et al. *Clusterization of co-morbidities and multi-morbidities among persons living with HIV, and risk of disease-disease interactions: a preliminary report*. JHA 2018; 4: 81-86.
2. Centro Operativo AIDS. *Aggiornamento delle nuove diagnosi delle infezioni da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017*. Notiziario ISS 2018; 31: S1-S51.
3. World Health Organization. *WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990's. WHO Technical Report Series 866, Geneva, Switzerland; 1996*. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41841/1/WHO_TRS_866.pdf.
4. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. *Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular diseases and other chronic diseases?* Climacteric 2017; 20: 306-312.
5. Cavalli L, Guazzini A, Cianferotti L, et al. *Prevalence of osteoporosis in the Italian population and main risk factors: results of Bone Tour Campaign*. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 396.
6. Tariq S, Delpech V, Anderson J. *The impact of the menopause transition on the health and wellbeing of women living with HIV; a narrative review*. Maturitas 2016; 88: 76-83.
7. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. *HIV infection, drug use, and onset of natural menopause*. Clin Infect Dis 2005; 41: 1517-1524.
8. Fantry LE, Zhan M, Taylor GH, Sill AM, Flaws JA. *Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women*. AIDS Patient Care STDs 2005; 19: 703-711.
9. Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, et al. *Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction*. Obstet Gynecol; 108: 1423-1431.
10. Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana MS, et al. *Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study*. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 765.e1-e13.
11. Samuel MI, Welch J, Tenant-Flowers M, Poulton M, Campbell L, Taylor C. *Care of HIV-positive women aged 50 and over – can we do better?* Int J STD AIDS 2014; 25: 303-305.
12. de Pommerol M, Hessamfer M, Lawson-Ayayi S, et al. *Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors*. Int J STD AIDS 2011; 22: 67-72.
13. Scherzer R, Bacchetti P, Messerlian G, et al. *Impact of CD4+ lymphocytes and HIV infection on Anti-Mullerian Hormone levels in a large cohort of HIV-infected and HIV uninfected women*. Am J Reprod Immunol 2015; 73: 273-284.
14. Santoro N, Arnsten JH, Buono D, Howard AA, Schoenbaum EE. *Impact of street drug use, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy on reproductive hormones in middle-aged women*. J Womens Health (Larchmt). 2005; 14: 898-905.
15. Cicconi P, Ammassari A, Anzalone E, et al. *Correlates of early menopause in HIV-infected women (DIDI study)*. 13th European AIDS Conference (EACS 2011). Belgrade, October 12-15, 2011. Abstract PS2/5.

16. Progetto Menopausa Italia Study Group. *Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy*. *BJOG* 2003; 110: 59-63.
17. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. *Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition*. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531-9.
18. Herber-Gast GCM, Brown WJ, Mishra GD. *Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study*. *BJOG* 2015; 122: 1560-1567.
19. Miller SA, Santoro N, Lo Y, Howard AA, et al. *Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women*. *Menopause* 2005; 12: 348-356.
20. Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Magalhães J. *Menopause symptoms in women infected with HIV: prevalence and associated factors*. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 198-205.
21. Looby SE, Shifren J, Corless I, et al. *Increased Hot Flash Severity and Related Interference in Perimenopausal HIV-infected Women*. *Menopause* 2014; 21: 403-409.
22. Lui-Filho JF, Valadares ALR, Gomes DC, Amaral E, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. *Menopausal symptoms and associated factors in HIV-positive women*. *Maturitas* 2013; 76: 172-178.
23. Rubin LH, Sundermann EE, Cook JA, et al. *Investigation of menopausal stage and symptoms on cognition in human immunodeficiency virus-infected women*. *Menopause* 2014; 21: 997-1006.
24. Johnson TM, Cohen HW, Santoro N, et al. *Attribution of menopause symptoms in human immunodeficiency virus-infected or at-risk drug-using women*. *Menopause* 2008; 15: 551-557.
25. Clark RA, Cohn SE, Jarek C, et al. *Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 99-100.
26. Sorlini ML, Foca E, Motta D, et al. *Elderly women with human immunodeficiency virus infection: is there an effect of the virus on neuropsychological profile?* *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 194-196.
27. Schnall R, Jia H, Olender S, Gradilla M, Reame N. *In people living with HIV (PLWH), menopause (natural or surgical) contributes to the greater symptom burden in women: results from an online US survey*. *Menopause* 2018; 25: 744-752.
28. Maki PM, Rubin LH, Cohen M, et al. *Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse HIV+ and HIV-women*. *Menopause* 2012; 19: 1215-1223.
29. Kacanek D, Jacobson DL, Spiegelman D, Wanke C, Isaac R, Wilson IB. *Incident depression symptoms are associated with poorer HAART adherence: a longitudinal analysis from the Nutrition for Healthy Living study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 266-272.
30. Duff, PK, Money DM, Ogilvy GS, et al. *Severe menopausal symptoms associated with reduced adherence to antiretroviral therapy among perimenopausal and menopausal women living with HIV in Metro Vancouver*. *Menopause* 2018; 25: 531-537.
31. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, et al. *CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation?* *AIDS Res Ther.* 2010; 7:45.
32. van Benthem BH, Vernazza P, Coutinho RA, Prins M; *European Study on the Natural History of HIV Infection in Women and the Swiss HIV Cohort Study*. *The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women*. *AIDS*. 2002; 16: 919-924.
33. Patterson KB, Cohn SE, Uyanik J, Hughes M, Smurzynski M, Eron JJ. *Treatment responses in antiretroviral treatment-naive premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women: an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 473-6.
34. Calvet GA, Velasque L, Luz PM, et al. *Absence of effect of menopause status at initiation of first-line antiretroviral therapy on immunologic or virologic responses: a cohort study from Rio de Janeiro, Brazil*. *PLoS One* 2014; 9: e89299.
35. Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, et al. *Common clinical conditions – age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment – affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women*. *AIDS* 2014; 28: 59-66.
36. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. *Tenofovir plasma concentrations in post-menopausal versus pre-menopausal HIV-infected women*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1206-1207.
37. Cottrell ML, Patterson KB, Prince HM, Jones A, White N, Wang R, Kashuba AD. *Effect of HIV infection and menopause status on raltegravir pharmacokinetics in the blood and genital tract*. *Antivir Ther.* 2015; 20: 795-803.
38. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. *HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis*. *PLoS ONE* 2017; 12: e0176686.
39. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. *Menopause*. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15004.
40. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. *Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Menopause* 2012; 19: 1081-7.
41. Solomon D, Sabin CA, Mallon PWG, Winston A, Tariq S. *Cardiovascular disease in women living with HIV: A narrative review*. *Maturitas* 2018; 108: 58-70.
42. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Focà E, et al. *Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012*. *AIDS Care* 2016; 28: 1551-1558.
43. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al; *French Hospital Database on HIV-ANRS CO4*. *Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population*. *AIDS* 2010; 24: 1228-30.

44. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. *A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke.* *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 22: 123-131.
45. McComsey GA1, Tebas P, Shane E, et al. *Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers.* *Clin Infect Dis* 2010; 51: 937-46.
46. De Menezes EG, Machado AA, Barbosa F Jr, de Paula FJ, Navarro AM. *Bone metabolism dysfunction mediated by the increase of proinflammatory cytokines in chronic HIV infection.* *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 234-242.
47. Ofotokun I, Titanji K, Vunnava A, Roser-Page S, Vikulina T, Villinger F, Rogers K, Sheth AN, Lahiri CD, Lennox JL, Weitzmann MN. *Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection.* *AIDS* 2016; 30: 405-14.
48. Cortés YI, Yin MT, Reame NK. *Bone Density and Fractures in HIV-infected Postmenopausal Women: A Systematic Review.* *J Assoc Nurses AIDS Care* 2015; 26: 387-98.
49. Yin MT, Shi Q, Hoover DR, et al. *Fracture incidence in HIV infected women: results from the Women's Interagency HIV Study.* *AIDS* 2010; 24: 2679-2686.
50. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, et al. *Increased Fracture Incidence in Middle-Aged HIV-Infected and HIV-Uninfected Women: Updated Results From the Women's Interagency HIV Study.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 54-61.
51. Finnerty F, Walker-Bone K, Tariq S. *Osteoporosis in postmenopausal women with HIV.* *Maturitas* 2017; 95: 50-54.
52. Sherman KE, Thomas DL, Chung RT. *Human immunodeficiency virus and liver diseases forum 2010: conference preceedings.* *Hepatology* 2011;54:2245-2253
53. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. *Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfectd adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs.* *Hepatology* 2014; 59: 767-775
54. Leite AG, Duarte MI, Mendes-Correa MC. *Fibrosis progression in paired liver biopsies from HIV/HCV- coinfectd patients without prior treatment of hepatitis C.* *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015; 14: 463-468
55. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. *Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy.* *Gut* 2007; 56:390-395
56. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. *Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogens exposure.* *Hepatology* 2004; 40: 1426-1433
57. Villa E, Vukotic R, Cammà C, et al. *Reproductive status is associated with the severity of fibrosis in women with hepatitis C.* *PLoS One* 2012; 7:e44624
58. Sarkar M, Dodge J, Greenblatt R, et al. *Reproductive aging and hepatic fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus- coinfectd women.* *CID* 2017; 65: 1695-1702