

13

Gli organi di senso in post-menopausa

Attualmente gli estrogeni sono considerati *fattori neuroplastici e psicoplastici*: il 17 β estradiolo agirebbe aumentando o diminuendo la produzione di RNAm in grado di interagire con determinate regioni del DNA gnomico e di codificare la produzione di proteine responsabili a loro volta dell'aumento o della diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori (1,2).

Esisterebbe una correlazione tra le modificazioni steroidee della postmenopausa e le modificazioni funzionali degli organi di senso, anche se il ruolo diretto espletato dagli ormoni sessuali sulle funzioni sensoriali non è stato finora ampiamente studiato (3-5).

13.1 Udito

Gli estrogeni manifestano un effetto diretto sulla coclea e sui vari distretti del sistema nervoso centrale uditivo; possono, inoltre, influenzare indirettamente i processi centrali attraverso la modulazione di distretti interattivi. Sarebbero responsabili, anche, delle modificazioni del flusso ematico sia a livello cocleare che centrale, nonché della bio-disponibilità dei neurotrasmettitori a livello sinaptico, interferendo così sui tempi di trasmissione nervosa a livello del sistema nervoso uditivo (6). L'esame audiometrico permette di studiare la trasmissione centrale degli stimoli uditivi, attraverso l'uso clinico dei potenziali evocati (7,8). L'età eserciterebbe un effetto sia sui tempi di latenza che sull'ampiezza della conduzione neuronale. Le risposte ai potenziali evocati sono diverse nei due sessi: le donne, in età fertile hanno tempi di latenza inferiore rispetto ad uomini coetanei (9-11). Sembrerebbe che le differenze tra i due sessi iniziano ad essere evidenti dopo i 14 anni, pertanto è stata ipotizzata una modulazione steroidea sulla conduzione neuronale (12). Nella postmenopausa i tempi di conduzione uditiva si allungano, fino a sovrapporsi ai valori riscontrabili negli uomini (5,13,14).

Studi prospettici hanno evidenziato l'esistenza di oscillazione percettiva durante il ciclo ovario, con una certa acuità uditiva coincidente con il picco estrogenico (15,16). L'uso di contraccettivi orali

produce un “tonicità” dei tempi di conduzione lungo tutto il “ciclo mestruale”, con valori sovrapponibili a quelli riscontrati durante la fase luteinica di un ciclo spontaneo (17,18).

Da un punto di vista sperimentale, ratte ovariectomizzate presentano tempi di latenza maggiori rispetto a ratte non operate, o a ratte ovariectomizzate ma sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (19).

Le donne in postmenopausa presentano tempi di latenza più lunghi rispetto a donne giovani e agli uomini. In studi trasversali, le latenze d’onda nelle donne in postmenopausa trattati con HT sono sovrapponibili a quelle osservate nei soggetti in premenopausa (14,20,21). Le variazioni più espressive riguardano la diminuzione dei tempi di latenza della conduzione nervosa centrale. Inoltre le donne in postmenopausa chirurgica trattate con ET presentano tempi di latenza più brevi rispetto ai soggetti che utilizzano HT combinata continua. Infine, le donne in trattamento con regime sequenziale mostrano tempi di latenza più brevi rispetto a quelle trattate con HT combinata continua, evidenziando il ruolo gabergico dei componenti progestinici delle terapie sostitutive (22,23).

In letteratura non esistono studi in doppio cieco, controllati con placebo che confermino i risultati ottenuti da ricerche condotte con un disegno prospettico o trasversale.

13.2 Olfatto

L’olfatto gioca un ruolo comunicativo di indiscussa importanza nell’ambito della vita di relazione dei vertebrati. Tuttavia l’analisi scientifico-sperimentale sul ruolo dei ferormoni, nell’uomo, presenta notevoli difficoltà dal momento che, in termini evuzionistici, la comunicazione verbale e la vista hanno occupato un posto privilegiato. Studi prospettici hanno confermato che la sensibilità olfattiva è ciclica ed è collegata con il ciclo ovarico. L’acuità olfattiva raggiunge il più alto grado di sensibilità durante il periodo periovulatorio (24,25). L’uso dei contraccettivi orali induce una tonicità olfattiva, e il livello percettivo è sovrapponibile a quello evidenziato durante la fase luteinica di un ciclo spontaneo (26,27).

Da un punto di vista sperimentale, ricerche condotte su topi e ratti

hanno fatto notare cambiamenti ciclici della sensibilità olfattiva, con massime espressioni della sensitività durante l'estro e il proestro. L'ovariectomia elimina tale ciclicità (28).

La correlazione esistente tra sensibilità olfattiva e attività riproduttiva è confermata dalla "displasia olfatto-genitale" o sindrome di Kallman, un ipogonadismo ipogonadotropo dovuto a lesione di neuroni secernenti il GnRh, che clinicamente si esprime con amenorrea primaria e anosmia (29).

Studi trasversali e longitudinali caso-controllo evidenziano una maggiore soglia olfattiva nelle donne ovariectomizzate rispetto alle non ovariectomizzate; la somministrazione di estradiolo diminuisce la soglia olfattiva (30). Inoltre esiste una correlazione certa tra olfatto, steroidi e umore. Da un punto di vista fisiologico i dati sono confermati dalla vicinanza anatomica delle aree corticali deputate alla percezione olfattiva con aree limbiche e sottocorticali sede delle emozioni; inoltre la crisi estrogenica della postmenopausa si associa a squilibri neurotrasmettitoriali nel SNC e gli odori piacevoli possono in parte migliorare il rilascio di serotonina, norepinefrina, dopamina ed endorfine a livello dell'area libica (31,32).

L'epitelio respiratorio nasale presenta recettori specifici per gli steroidi sessuali: gli estrogeni regolano il suo trofismo (33). La pressione intranasale e il flusso di aria durante la respirazione spontanea, così come la soglia olfattiva, si suppone possano dipendere dalle variazioni degli steroidi ovarici, che si verificano durante il ciclo mestruale (25).

Studi trasversali dimostrano che donne in trattamento con HRT sequenziale continua o con ET a somministrazione continua presentano aspetti trofici dell'epitelio respiratorio migliori rispetto a soggetti non trattati. I soggetti che utilizzavano un regime orale di HRT di tipo combinato continuo mostrano, invece, all'esame citologico aspetti distrofici (34,35).

In studi prospettici, la soglia olfattiva sembra dipendere dai livelli estrogenici: il trattamento con HRT migliora la sensibilità e l'acuità olfattiva (36).

Occorrono studi in doppio cieco, controllati con placebo per poter confermare i risultati ottenuti da ricerche condotte con un disegno prospettico o trasversale.

13.3 Tatto

La pelle è un complesso organo che riflette lo stato di salute generale dell'individuo. Numerose sono le variabili che possono determinare la qualità della pelle. L'influenza dell'ambiente esterno e l'età sono senz'altro le più importanti. La pelle, costituendo una sorta di confine con gli elementi esterni, mantiene il resto del corpo in un ambiente ideale e gli rende possibile vivere e adattarsi a numerosi cambiamenti ambientali. Tuttavia, il suo stato di salute dipende anche da diversi fattori interni: rigenerazione cellulare, fibroblasti del derma, e qualità e funzione dei vasi capillari. Gli estrogeni influenzano profondamente su tale equilibrio.

I recettori per gli estrogeni e gli androgeni si trovano sia a livello dermico che nello strato granulare epidermico, e negli annessi cutanei, ghiandole sebacee e bulbi piliferi. L'epitelio vaginale e l'epitelio che ricopre la cervice uterina contiene la più alta concentrazione di recettori estrogenici. La vulva, di contro presenta una maggiore concentrazione di recettori per gli androgeni (37,38).

Nella post menopausa i recettori androgenici diminuiscono di almeno il 50%. Inoltre la pelle, in postmenopausa fisiologica o dopo ovariectomia tende ad assottigliarsi, e la somministrazione di estrogeni porta ad un recupero. L'effetto positivo della HRT è stato confermato mediante l'uso sia degli ultrasuoni che della biopsia cutanea (39). *The National Health and Nutritional Examination Survey* ha rilevato che il trattamento con estrogeni recupera in parte le caratteristiche della pelle, o addirittura possa avere un ruolo preventivo. Anche la terapia topica può indurre un recupero del trofismo.

La buona salute della pelle rappresenta il substrato essenziale alla sensorialità tattile (40). Informazioni sensoriali ed ormonali associate con aspetti riproduttivi femminili convergono su una specifica popolazione di neuroni che trovano sede nell'area pre-ottica mediale, nella stria terminale, nell'area posterodorsale dell'amigdala mediale, nell'ipotalamo ventromediale e dorso-mediale. In seguito a stimolazione vagino-cervicale, l'attività neuronale diventa più evidente. Ciascuna di queste regioni del SNC contiene recettori per gli estrogeni (41,42).

Da un punto di vista sperimentale, le scimmie rhesus ovariectomizzate mostrano, da un punto di vista neurotrasmettitoriale, una sorta di sensibilità affievolita (hip-touch). Di contro il trattamento con estrogeni produce attenzioni del maschio con attività coitale che dipende dalla dose di steroide somministrata (43).

Ad oggi non esistono studi specifici diretti sulla sensorialità tattile in postmenopausa, sebbene si presuma, per via indiretta, che il buon trofismo cutaneo porti ad una conservata condizione di percezione tattile (44).

Bibliografia udito, olfatto, tatto

1. Birge SJ. *The role of estrogen deficiency in the aging of the central nervous system. In Lobo R.A "Treatment of postmenopausal women; basic and clinical aspects".* New York, Raven Press, 1994;153-157
2. Coleman JR, Campbell D, Cooper WA, et al. *Auditory Brainstem Responce after ovariectomy and estrogen replacement in rat.* Hear Res, 1994;89:209-15
3. Hammond CB. *Menopause and hormone replacement therapy: An overview.* Obstet Gynecol, 1996;87:2s-15s
4. Hunter MS. *Emotional well-being sexual behavior and hormone replacement therapy.* Maturitas, 1990; 12:299-314
5. Sherwin BB. *Clinical consequences of endocrine change at the menopause.* In: van Hall EV, Everaird W, eds. *The free women: women's health in the 1900.* Carnforth Parthenon, 1990:96-101
6. Bruce J, Russel GFM. *Premenstrual tension: a study of weight changes and balances of sodium water and potassium.* Lancet, 1962; 2:267-71
7. Jewett DL; Williston JS. *Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans.* Brain, 1971;94:681-96
8. McCrea SR, Mc Clelland SR *Intersubject variability of the auditory-evoked stem potentials.* Audiology, 1979;18:462-71
9. Dehan CP; Jerger J. *Analysis of gender differences in the Auditory Brainstem Response.* Laryngoscope, 1990;100:18-24
10. Jerger J, Johnson K. *Interaction of age, gender, and sensorineural hearing loss on ABR latency.* Ear Hear, 1988;9:168-75
11. Trune DR, Mitchell C et al. *The relative importance of head size, gender and age on the auditory brainstem response.* Hear. Res. 1978;32:165-74.
12. O'Donovan CA, Beagley HA *Latency of Braistem response in children.* Br J Audiol 1980;14:23-29.
13. Rosenhamer HJ, Lindstrom B, Lundborg T. *On the use of click-evoked eletrical Brainstem Responses in audiological diagnosis. II. The influence of sex and age upon the normal response.* Skand Audiol, 1980;9:93-100
14. Wharton JA; Church GT. *Influence of menopause on the auditory brainstem response.* Audiology, 1990;29:196-201
15. Yadav A, Tandon OP, Vaney N. *Auditory evoked responses during different phases of menstrual cycle.* Indian J Physiol Pharmacol. 2002;46:449-56.

16. Serra A, Maiolino L, Agnello C, et al. *Auditory Brainstem Response throughout the menstrual cycle*. *Annals of Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:549-53
17. Caruso S, Maiolino L, Rugolo S, et al. *Auditory Brainstem Response in premenopausal women taking oral contraceptives*. *Human Reproduction* 2003;18:85-89
18. Elkin-Hirsch KE, Wallace E, Stach BA, Jerger J. *Cyclic steroid replacement alters Auditory Brainstem Responses in young women with premature ovarian failure*. *Hear Res* 1992;64:93-98
19. Woolley CS, McEwen BS. *Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat*. *J Comp Neurol*, 1993;336:293-306
20. Caruso S, Cianci A, Grasso D, et al. *Auditory Brainstem Response in postmenopausal Women treated with Hormone Replacement Therapy: a pilot study*. *Menopause*, 2000;7:2178-83.
21. Kim SH, Kang BM, Chae HD, Kim CH. *The association between serum estradiol level and hearing sensitivity in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:726-30.
22. Caruso S, Maiolino L, Agnello C, et al. *Effects of patch or gel estrogen therapies on auditory brainstem response in surgically postmenopausal women: prospective randomized study*. *Fertility & Sterility* 2003;79:556-61
23. Reron A, Reron E, Strek P, Trojnar-Podlesny M. *The effect of hormonal factors on the hearing organ in women, after surgical castration. Preliminary report*. *Neuroendocrinol Lett*. 2002;23:455-8.
24. Grillo C, La Mantia I, Triolo C, et al. *Rhinomanometric and Olfactometric variations throughout the menstrual cycle: Annals of Otol Rhinol, Laryngol* 2001;100:785-9
25. Haggard M, Gaston GB. *Changes in auditory perception in the menstrual cycle*. *Br J Audiol*, 1978;12:105-118
26. Caruso S, Grillo C, Agnello C, et al. *A prospective study evidencing rhinomanometric and olfactometric outcomes in women taking oral contraceptives*. *Human Reproduction*, 2001;16:2288-94
27. Maiworm RE. *Influence of androstenol, androsterone, menstrual cycle and oral contraceptives on the attractiveness ratings of female probands*. *Ninth Congress of the ECGO the Netherlands* 1990:2-7.9.
28. Whitten WK. *Modifications of the oestrus cycle of the mouse by external stimuli associated with the male*. *J Endocrinology*, 1956;13:399-404.
29. Doty RL. *A review of olfactory dysfunction in man*. *Am J Otolaryngol*, 1979;1:57-79

30. Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, et al. *Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies*. *Climacteric*. 2002;5:140-50.
31. Starr A, Evans WJJ *Olfactory event related potentials in normal human subjects: effects of age and gender*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995;95(4):293-301
32. Savovic S, Nincic D, Lemajic S, et al. *Olfactory perception in women with physiologically altered hormonal status (during pregnancy and menopause)* *Med Pregl*. 2002;55:380-3
33. Le Magnen J. *Les pherormones olfacto-sexuels chez l'homme*. *Arch Sci Physiol*, 1952 ;6 :125-60.
34. Caruso S, Roccasalva L, Di Fazio E, et al. *Cytological aspects of the nasal respiratory epithelium in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy*. *Fertility & Sterility* 2003;79:556-61
35. Topozada H. *The human nasal mucosa in the menopause (a histochemical and electron microscopic study)*. *J Laryngol Otol*, 1988; 102:314-318
36. Brincat MP. *Hormone replacement therapy and the skin*. *Maturitas*, 2000;35:107-117.
37. MacLean AB, Nicol LA, Hodgins MB. *Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina*. *J Reprod Med*, 1990;35:1015-6
38. Doughty SE. *The postmenopausal woman. Complex issues require NP touch*. *Adv Nurse Pract*. 2001;9:34-9.
39. Drobek W, Schoenaers J, De Laat A. *Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle*. *J Oral Rehabil*. 2002;29:1042-51.
40. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. *Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females*. *Gynecol Obstet Invest*, 1990;30:97-100
41. Tetel MJ, Celentano DC, Blaustein JD. *Intraneuronal convergence of tactile and hormonal stimuli associated with female reproduction in rats*. *J Neuroendocrinol* 1994;6:211-6
42. Herndon JG, Umpierre DM, Turner JJ. *Effects of two different patterns of estradiol replacement on the sexual behavior of rhesus monkeys*. *Physiol Behav* 1989;45:853-6
43. Oikarinen A. *Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000;79:250-4

13.4 Ruolo degli ormoni sessuali sulla funzionalità visiva

È frequente il reperto nelle donne in età postmenopausale di alcune modificazioni della funzionalità visiva che possono condurre a manifestazioni patologiche. Tali modificazioni possono essere dovute sia al naturale processo di invecchiamento, che al mutato profilo ormonale.

Non è sempre agevole disgiungere le conseguenze dell'invecchiamento rispetto a quelle indotte dall'ipoestrogenismo, in quanto le conoscenze sul ruolo degli ormoni sessuali nei confronti della fisiologia della visione sono carenti. Recettori per gli estrogeni sono stati scoperti a livello di retina, corpo ciliare, iride, epitelio del cristallino, ghiandole lacrimali (1) e congiuntiva (2), ma non a livello della cornea (3).

Da una parte si può affermare che l'invecchiamento si rende responsabile della miosi senile, della deplezione della popolazione cellulare del trabecolato, di una riduzione del film lacrimale (4) e, più generalmente, di una riduzione della performance visiva. D'altro canto, alcuni studi hanno dimostrato che l'ipoestrogenismo postmenopausale è alla base di una drastica riduzione della maturazione ciclica dell'epitelio congiuntivale e delle alterazioni del cristallino. Ci sono, invero, alcune patologie per le quali è difficile, allo stato attuale delle conoscenze, riuscire a riconoscere un effetto prevalente di un processo rispetto all'altro (aumento dei valori pressori intraoculari, degenerazione maculare, degenerazione retinica e neuronale).

Numerosi tests possono essere utilizzati per la valutazione della funzionalità visiva. Molto utili si sono rivelati la tonometria per la determinazione della pressione intraoculare, il test di Schirmer, che analizza la produzione lacrimale attraverso la misurazione dell'imregnazione di una carta assorbente posta a contatto della congiuntiva e il test della sensibilità al contrasto. Quest'ultimo determina la capacità del sistema visivo di trasmettere o filtrare informazioni spaziali e temporali inerenti agli oggetti in visione. In pratica, tale test misura il contrasto più basso necessario ad elaborare uno stimolo visivo, utilizzando dei reticoli orientati nello spazio in modo diverso

e che presentano livelli di contrasto progressivamente inferiori; esso consente, quindi, di valutare obiettivamente la qualità della visione.

Terapia ormonale sostitutiva e funzionalità visiva

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva sui parametri della funzionalità visiva. Possiamo così riassumere le attuali conoscenze:

- **Effetti sul cristallino:** il test della sensibilità al contrasto consente di evidenziare una riduzione dell'analisi delle frequenze spaziali medio-alte nelle donne in postmenopausa anche in caso di normale acuità visiva (5). Queste alterazioni possono essere dovute in parte alle modificazioni della composizione proteica della lente, che presenta un aumento degli aggregati: l'assorbimento degli ultravioletti è maggiore e comporta una degenerazione gialla del cristallino con una riduzione della sua trasparenza. Come conseguenza, si verifica un'alterata rifrazione della luce ed una ridotta illuminazione retinica. La somministrazione di ormoni consentirebbe un effetto protettivo sullo sviluppo delle alterazioni del cristallino (6-8).

- **Effetti sulla lacrimazione:** la secrezione lacrimale è ridotta in postmenopausa (9). Ciò comporta come diretta conseguenza un'aumentata incidenza di cheratocongiuntivite secca e di *dry eye syndrome*; indirettamente, una ridotta secrezione lacrimale determina una minore qualità visiva per la presenza di irregolarità sulla superficie dell'occhio (10). La somministrazione di estrogeni sarebbe in grado di migliorare la produzione di lacrime (11), migliorando la performance al test di sensibilità al contrasto (12) e prevenendo le patologie prima citate, anche se i dati presenti in letteratura non sono univoci in tal senso (13).

- **Effetti sulla pressione intraoculare:** aumenta sia nelle donne che negli uomini dopo la quinta decade. I dati attualmente disponibili evidenziano un effetto neutrale (12) o addirittura benefico in termini di trattamento del glaucoma (14). Naturalmente, queste ultime conclusioni non sono definitive.

- **Effetti sulla vascolarizzazione retinica:** è possibile supporre una migliore perfusione retinica nelle donne trattate con terapia ormonale sostitutiva, in quanto è stata osservata una riduzione delle resistenze vascolari nell'arteria centrale retinica e nell'arteria oftalmica (15).

- **Altri effetti:** la probabile azione antiossidativa indotta dagli estrogeni potrebbe ridurre l'incidenza della cataratta e determinare una significativa neuroprotezione (16), con conseguente ritardo della comparsa della riduzione delle performances visive. Allo stato attuale delle conoscenze, non è possibile esprimere giudizi definitivi sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva a carico del sistema visivo. I dati presenti in letteratura suggeriscono un effetto positivo sulla qualità visiva, in quanto migliora la sensibilità al contrasto e la produzione lacrimale, senza interferire sui valori pressori intraoculari.

Livello di evidenza di efficacia del trattamento ormonale sulle modificazioni indotte dall'ipoestrogenismo postmenopausale sulla vista	
Parametri valutati	Livelli di prova e forza delle raccomandazioni
Aumento della secrezione lacrimale	II B (12)
Protezione dalle alterazioni del cristallino	III B (6-8)
Neutralità sulla pressione intraoculare	II B (12)
Miglioramento delle performances visive	II B (12)
Miglioramento della perfusione retinica	II B (13)

13.5 Gusto e voce

Ruolo degli ormoni sessuali sulla funzionalità gustativa e sulla voce

Il ruolo degli ormoni sessuali a livello della mucosa orale non è ancora molto chiaro. Se da una parte la perdita dell'effetto trofico conferito dagli estrogeni potrebbe essere causa della comparsa di sintomi quali xerostomia (responsabile di un'aumentata incidenza di carie per una ridotta azione antimicrobica), alterazioni del gusto (per un ridotto trofismo delle papille gustative) e sensazione di bruciore, dall'altra non ci sono precise evidenze scientifiche che la sommini-

strazione di ormoni consenta la risoluzione o il miglioramento di questi sintomi.

Un discorso a parte merita la *burning mouth syndrome*, caratterizzata da sensazione di bruciore nella mucosa orale, tipicamente in assenza di altri segni clinici e di laboratorio, il cui quadro clinico poco si discosta dai segni e sintomi conferiti dalla distrofia orale. Generalmente, tale sindrome colpisce le donne in età postmenopausale (17), ma un rapporto preciso con l'ipoestrogenismo non è stato chiarito, dal momento che i pochi studi a disposizione non evidenziano un'efficacia significativa del trattamento ormonale. Sembra, infatti, che un maggior successo nel trattamento di tale sindrome si ottenga con le benzodiazepine (17) o i triciclici (18).

Una conseguenza certa, invece, dell'ipoestrogenismo è rappresentata dall'osteoporosi, che a carico delle arcate dentarie determina una difficoltosa adattabilità sia alle protesi mobili che agli impianti fissi e spesso si accompagna a periodontiti e gengivite atrofica (19).

Ben più chiaro appare il rapporto fra ormoni sessuali e voce. La voce femminile evolve dall'infanzia alla menopausa: durante la pubertà, gli estrogeni ed il progesterone producono le tipiche modificazioni che caratterizzano il timbro femminile, determinando una frequenza fondamentale di circa un terzo inferiore rispetto al maschio.

Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di una vera sindrome vocale premenstruale, caratterizzata da affaticamento vocale, ridotto range di escursione vocale e perdita di potenza (20). Ci si può quindi attendere che modificazioni sostanziali si manifestino anche in menopausa (21); esse sono caratterizzate da riduzione dell'intensità vocale, affaticabilità e perdita dei toni alti.

Terapia ormonale sostitutiva, funzionalità gustativa e voce

L'efficacia della somministrazione di terapie ormonali sostitutive sui sintomi da atrofia orale non è chiaramente documentata, sebbene un effetto benefico appaia molto probabile (22,23). È presumibile che la somministrazione di estrogeni, soprattutto se iniziata precocemente, permetta di contrastare efficacemente tali fenomeni regressivi (24). Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile

esprimere giudizi definitivi sulla loro reale utilità in termini preventivi e curativi per la scarsità di studi a disposizione. Sembra, tuttavia, che il trattamento ormonale sostitutivo possa essere efficace sia a livello del cavo orale che sulla funzionalità vocale.

Livello di evidenza di efficacia del trattamento ormonale sulle modificazioni indotte dall'ipoestrogenismo postmenopausale su gusto e voce

Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

V C (22-24) (12)

Bibliografia vista, gusto, voce

1. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. *Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40 (9): 1906-11
2. Vavilis D, Maloutas S, Nasioutziki M, et al. *Conjunctiva is an estrogen-sensitive epithelium*. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74 (10): 799-802
3. Vecsei PV, Kircher K, Kaminski S, et al. *Immunoistochemical detection of estrogen and progesterone receptor in human cornea*. Maturitas 2000; 36 (3): 169-72
4. Mahers WD, Lane JA, Zimmerman MB. *Tear film changes associated with normal aging*. Cornea 1996; 15 (3): 229-34
5. Nennelly ML, Barbur JL, Edgar DF, Woodward EG. *The effect of age on the light scattering characteristics of the eye*. Ophthalmic Physiol Opt 1998; 18 (2): 197-203
6. Freeman EE, Munoz B, Schein OD, West SK. *Hormone replacement therapy and lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation project*. Arch Ophthalmol 2001; 119 (11): 1687-92
7. Worzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al. *Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies*. Arch Intern Med 2001; 161: 1448-54
8. Benitez del Castillo JM, del Rio T, Garcia-Sanchez J. *Effects of estrogen use on lens transmittance in postmenopausal women*. Ophthalmology 1997; 104 (6): 970-3

9. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. *Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production*. *Cornea* 1998; 17 (4): 353-8
10. Rolando M, Iester M, Macri A, Calabria G. *Low spatial contrast sensitivity in dry eyes*. *Cornea* 1998; 17 (4): 376-9
11. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. *Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical estradiol*. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (1): 100-2
12. Guaschino S, Grimaldi E, Sartore A, et al. *Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy*. *Menopause* 2003; 10 (1): 53-7
13. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. *Hormone replacement therapy and dry eye syndrome*. *JAMA* 2001; 287 (5): 585-6
14. Sator MO, Akramian J, Joura EA, et al. *Reduction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy*. *Maturitas* 1998; 29 (1): 93-5
15. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Rafael Z, et al. *Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics*. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (5): 623-8
16. Behl C. *Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection*. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69 (3): 213-9
17. Groushka M, Epstein JB, Gorsky M. *Burning mouth syndrome*. *Am Fam Physician* 2002; 65 (4): 615-20
18. Mott AE, Groushka M, Sessle BJ. *Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome*. *Dent Clin North Am* 1993; 37 (1): 33-71
19. Friedlander AH. *The physiology, medical management and oral implications of menopause*. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 (1): 73-81
20. Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. *Sex hormones and the female voice*. *J Voice* 1999; 13 (3): 424-46
21. Abitbol J, Abitbol B. *The voice and menopause: the twilight of the divas*. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26 (9): 649-55
22. Zachariasen RD. *Oral manifestations of menopause*. *Compendium* 1993; 14 (12): 1584-91
23. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. *Oral discomfort at menopause*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67 (5): 535-40
24. Lindholm P, Vilkmann E, Raudaskoski T, et al. *The effects of postmenopause and postmenopausal HRT on measured voice values and vocal symptoms*. *Maturitas* 1997; 28 (1): 47-53