



Management clinico e terapia sostitutiva dell'insufficienza ovarica primaria

Clinical management and replacement therapy of Primary Ovarian Insufficiency

Silvia Federici^{1,2} · Marco Bonomi^{1,2} · Luca Persani^{1,2}

Accettato: 16 ottobre 2022 / Pubblicato online: 20 febbraio 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

L'insufficienza ovarica prematura è caratterizzata da un esaurimento dell'attività ovarica prima dei 40 anni, con conseguente ipoestrogenismo, amenorrea e infertilità e interessa l'1% delle donne. L'importanza clinica di questa condizione è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi decenni per diversi motivi. Una diagnosi tempestiva, una terapia sostitutiva e un management adeguato sono quindi fondamentali. La terapia estrogenica sostitutiva, condotta con regime terapeutico ottimale, ha molteplici obiettivi, tra cui il trattamento dei sintomi da ipoestrogenismo e la riduzione delle complicanze a lungo termine.

Parole chiave Insufficienza ovarica prematura · POI · Terapia ormonale sostitutiva · Estrogeni · Riserva ovarica · Menopausa

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is characterised by a depletion of ovarian activity before the age of 40, resulting in hypoestrogenism, amenorrhoea and infertility and affects 1% of women. The clinical relevance of this condition has increased considerably over the past decades. A prompt diagnosis and appropriate management are critical. Optimal oestrogen replacement therapy, conducted with an appropriate treatment regimen, aims to alleviate the symptoms of hypoestrogenism and reduce long-term complications, hence it is crucial in reducing mortality and morbidity and improving quality of life.

Keywords Premature ovarian insufficiency · POI · Replacement therapy · Oestrogen · Residual ovarian activity · Menopause

Introduzione

L'insufficienza ovarica primaria (POI) è caratterizzata da un esaurimento dell'attività ovarica prima dei 40 anni, con conseguente ipoestrogenismo, amenorrea e infertilità [1]. È una condizione caratterizzata da una forte suscettibilità genetica,

che si presenta fino al 30% dei casi in forma familiare, la cui espressione è modulata da diversi fattori ambientali [2, 3]. Si tratta di un disordine eterogeneo, che può essere acquisito o congenito (Tabella 1), benché nel 70–90% dei casi rimane idiopatico [4]. La rilevanza clinica di questa patologia è aumentata negli ultimi decenni per: 1) l'allungamento dell'aspettativa di vita e della durata dell'ipoestrogenismo; 2) il sempre più frequente posticipo del primo concepimento oltre i 30 anni di età; e 3) l'aumento delle giovani donne sopravvissute a un cancro avuto in giovane età. Pertanto, una diagnosi tempestiva, una terapia sostitutiva e un management adeguato sono fondamentali per la qualità di vita delle pazienti, per la riduzione delle complicanze e per garantire, quando possibile, una chance di preservazione della fertilità.

Proposto da R.M. Ruggeri.

✉ L. Persani
persani@auxologico.it; luca.persani@unimi.it

¹ Dipartimento di Medicina Endocrino-Metabolica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Tabella 1 Cause di insufficienza ovarica prematura

Congenite	Acquisite
<p>Autoimmuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindromi polighiandolari autoimmuni di tipo I (mutazioni <i>AIRE</i>), II e IIIa <p>Genetiche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difetti del cromosoma X <ul style="list-style-type: none"> ● Sindrome di Turner 45,X e sue varianti ● Mutazioni di <i>BMP15</i> ● Premutazione del gene <i>FMR1</i> - Difetti autosomici sindromici <ul style="list-style-type: none"> ● Disordini congeniti della glicosilazione (es. <i>GALT</i>) ● Blefarofimosi-ptosi-epicanto inverse BPES (<i>FOXL2</i>) ● Psuedoipoparatiroidismo tipo Ia (PHPIa) (MIM#139320) ● Oftalmoplegia esterna progressiva (<i>POLG</i>) ● Sindrome di Demirhan (<i>BMPR1B</i>) ● Ovarioleucodistrofia (<i>EIF2B</i>) ● Sindrome di Perrault (sordità e POI) ● Atassia teleangectasia ● Sindromi da invecchiamento prematuro (di Bloom, di Werner, GAPO) - Altri difetti genici <ul style="list-style-type: none"> ● Mutazioni di <i>FSHR</i> ● Mutazioni di <i>LHR</i> ● Mutazioni in geni meiotici ● Mutazioni di <i>NOBOX</i> <p>Idiopatica</p>	<p>Iatrogene</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgia pelvica – Chemioterapia (cisplatino, ciclofosfamide, doxorubicina, ecc.) – Radioterapia (locale o esterna con intensità > 1 Gy) <p>Tossiche</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inquinanti (ftalati, bisfenolo A, inquinanti ambientali, ecc.) – Fumo (idrocarburi aromatici policiclici) – Alcool <p>Infettive</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Herpes zoster</i>- Citomegalovirus – Altri (TBC, malaria, varicella, parotite, HIV e sue terapie antiretrovirali, ecc.)

Presentazione clinica e iter diagnostico

La POI interessa circa l'1% delle donne sotto i 40 anni, con un'incidenza esponenzialmente crescente nelle diverse decadi [2]. Può presentarsi clinicamente come amenorrea primaria con variabile grado di sviluppo puberale oppure come amenorrea secondaria (eventualmente anticipata da irregolarità mestruali), infertilità e sintomi da ipoestrogenismo, generalmente più marcati rispetto a quelli tipici del climaterio, specie nelle forme acquisite a insorgenza repentina. Inoltre, può anche associarsi a un quadro sindromico in base all'eziologia sottostante (Tabella 1).

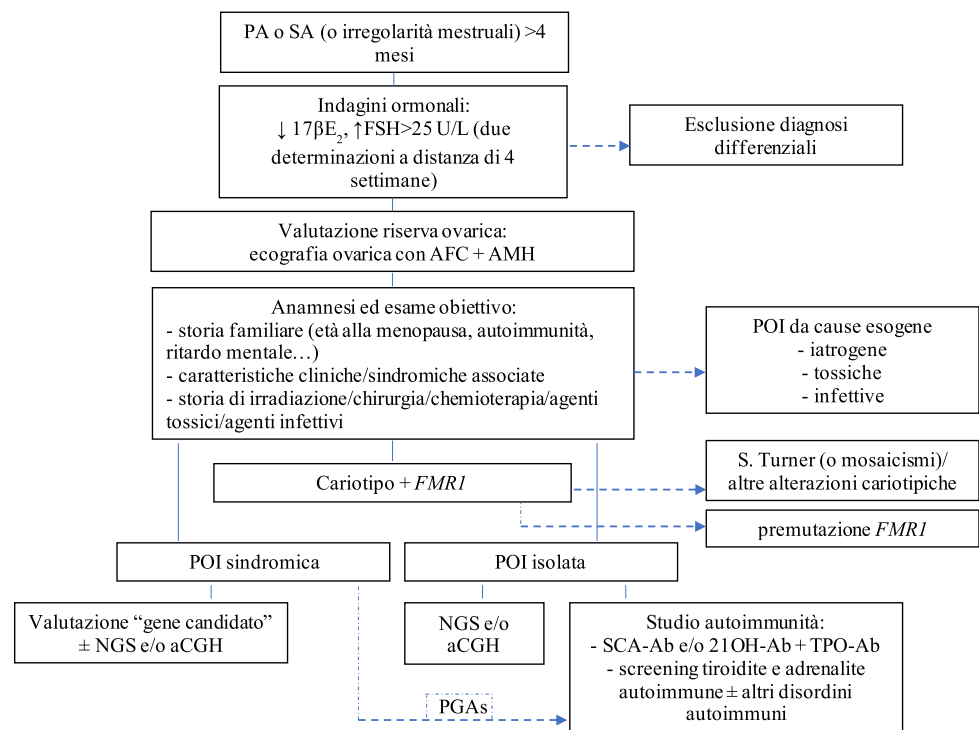
La POI determina un ipogonadismo ipergonadotropo; pertanto, sono stati raccomandati i seguenti criteri diagnostici: oligo/amenorrea per almeno 4 mesi, e un livello elevato di FSH >25 IU/l in due occasioni a distanza di più di 4 settimane [5]. La riserva ovarica può essere valutata ecogra-

ficamente con la conta dei follicoli antrali (AFC) e tramite la determinazione dell'ormone anti-mulleriano (AMH) nel siero. Le ovaie risultano generalmente compatte e di dimensione ridotte e fino nel 50% dei casi di amenorrea primaria si può riscontrare una disgenesia gonadica con ovaie "a banderella". L'AMH risulta basso/indossabile e, sebbene non ci siano ancora cut-off definiti per la diagnosi, risulta il marcatore attuale più sensibile di riserva ovarica [4]. Con la combinazione di questi esami è possibile in qualche caso evidenziare una certa riserva ovarica, utile per il concepimento e/o la crioconservazione.

Una volta confermata la diagnosi di POI, è importante effettuare indagini atte a stabilire l'eziopatogenesi (Fig. 1). Dopo aver escluso le possibili cause acquisite tramite un'accurata anamnesi, vanno in primis ricercate cause autoimmuni e genetiche.

Tutte le donne che vanno incontro a POI prima dei 30

Fig. 1 Flow-chart diagnostica. PA, amenorrea primaria; SA, amenorrea secondaria; $17\beta E_2$, 17β estradiolo; AFC, conta follicoli antrali; AMH, ormone anti-mulleriano; NGS, Next Generation Sequencing; aCGH, cariotipo molecolare/Array-CGH; SCA-Ab, anticorpi anti-cellula steroidogenetica; 21OH-Ab, anti-21 idrossilasi; TPO-Ab, anticorpi anti-Tireoperossidasi



anni dovrebbero essere sottoposte alla valutazione del cariotipo per escludere la diagnosi di sindrome di Turner. Va, inoltre, valutata la presenza di una pre-mutazione del gene *FMRI* (associato a sindrome dell'X fragile nei maschi), in particolare in presenza di familiarità maschile per ritardo mentale [2–4]. La valutazione degli altri geni candidati coinvolti nella POI può essere effettuata mediante Next Generation Sequencing, con la possibilità di identificare difetti oligogenici, sempre più in grado di spiegare forme di POI finora considerate “idiopatiche” [2–4]. L'eventuale identificazione del difetto genetico alla base della POI consente una gestione mirata delle eventuali condizioni sindromiche associate e di predire il rischio di POI nelle giovani femmine della stessa famiglia, permettendo di programmare la propria gravidanza in età giovanile o di provvedere alla crioconservazione degli oociti.

Gestione clinica e management delle complicanze

La POI ha un impatto multisistemico con profonde implicazioni fisiche ed emotive; come tale, la sua gestione dovrebbe essere effettuata con la collaborazione di più professionisti.

La POI rappresenta un fattore di rischio indipendente per la cardiopatia ischemica e la malattia vascolare coronarica ed è stato ben documentato che le pazienti non trattate abbiano un tasso di mortalità più elevato. Infatti, l'ipoestrogenismo esercita diversi effetti deleteri su molti fattori di

rischio, tra cui il profilo lipidico, l'insulino-resistenza, l'obesità centripeta, l'infiammazione cronica, l'ipertensione, la vasocostrizione, la disfunzione endoteliale e la disfunzione del sistema nervoso autonomo [4].

Le donne con POI hanno una densità minerale ossea (BMD) significativamente più bassa e un rischio maggiore di osteoporosi, a causa di un'insufficiente acquisizione del picco di massa ossea (nei soggetti con amenorrea primaria o insorgenza precoce), aumento del riassorbimento osseo associato alla carenza di estrogeni o alla presenza di comorbilità e fattori di rischio in relazione all'etiologia specifica.

Inoltre, le pazienti con uno stato ipoestrogenico di lunga durata sono a maggior rischio di deterioramento cognitivo, ictus e malattia di Parkinson.

Infine, va tenuto conto dell'importante aspetto psicologico e psicosessuale, considerando anche il rischio aumentato di disfunzioni sessuali.

Considerato l'impatto cardiometabolico e osseo ben caratterizzato della POI, la gestione ottimale di questa condizione dovrebbe prevedere una valutazione basale dell'insulino-resistenza, del profilo lipidico e della densitometria ossea (DXA). Il monitoraggio di questi parametri dovrebbe essere in funzione dalla storia personale e familiare, sebbene una valutazione annuale dei marcatori di rischio cardiovascolare potrebbe essere opportuna, nonostante attualmente manchino prove sul rapporto costo-efficacia. La frequenza della densitometria ossea dovrebbe essere valutata in base alla presenza di altri fattori di rischio per osteoporosi,

Tabella 2 Terapia estrogenica: formulazioni e posologia

Formulazione	Dose standard	Dose sostitutiva
Estradiolo cerotto ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	25–50	75–100
Estradiolo gel (mg)	0,5–1,0	1,5–2,0
Estradiolo valerato compresse (mg)	1,0–2,0	2,0–4,0

della densità minerale ossea (BMD) al baseline e della sua variazione con il tempo [4].

È particolarmente importante l'educazione a una dieta ben bilanciata con un'adeguata attività fisica, al fine di mantenere un peso adeguato, evitando l'abitudine al fumo e il consumo eccessivo di alcool.

Terapia ormonale sostitutiva

La terapia estrogenica sostitutiva ha, quindi, molteplici obiettivi: indurre lo sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie (compresa la crescita uterina) nelle ragazze prepuberili con amenorrea primaria [6], alleviare i tipici sintomi vasomotori, i problemi urogenitali dovuti all'atrofia vulvovaginale e vescicale, i problemi umorali/cognitivi, la riduzione dei livelli di energia e i dolori muscolo-scheletrici e, infine, ridurre le complicanze a lungo termine, come le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi. Per ottimizzare il successo del trattamento, la scelta del regime terapeutico è di cruciale importanza.

Tra le formulazioni disponibili, le preparazioni ormonali bioidentiche, a base di 17β -estradiolo, sono preferibili in quanto più fisiologiche, sicure ed efficaci rispetto a quelle a base di etinil-estradiolo ed estrogeni equini coniugati [7], soprattutto se somministrate per via transdermica. Il principale vantaggio della somministrazione transdermica è quello di bypassare l'effetto di primo passaggio epatico, riducendo l'esposizione del fegato a dosi sovraffisiologiche di estrogeni e il conseguente aumento di fattori pro-coagulanti, SHBG, trigliceridi e marcatori di infiammazione. Infatti, evidenze sempre più numerose suggeriscono che la somministrazione transdermica si associ a un minore rischio tromboembolico e cardiovascolare e a un minore impatto metabolico [8–10], in particolare nelle donne obese che presentano, di base, un profilo di rischio aumentato.

Il trattamento a base di 17β -estradiolo deve essere continuo, per evitare periodi di ipoestrogenismo [11]. Purtroppo, non esistono prodotti specificamente concepiti per il trattamento a lungo termine di giovani donne con insufficienza ovarica; pertanto, si utilizzano comunemente le formulazioni commercializzate per il trattamento dei disturbi climaterici nelle donne in post-menopausa o le associazioni estrogeno-progestiniche a scopo contraccettivo (COC). Le dosi raccomandate sono generalmente superiori a quelle impiegate nella terapia sostitutiva post-menopausale (Tabella 2)

[4], con il razionale di ripristinare dei valori estrogenici tipici delle giovani donne, in quanto è stato suggerito anche un effetto dose-risposta degli estrogeni riguardo i benefici cardiovascolari e ossei [12, 13]. Tuttavia, sono disponibili ancora pochi studi sulla posologia ottimale nella POI che, in ogni caso, deve essere individualizzata, bilanciando attentamente benefici, rischi ed effetti collaterali. Può, inoltre, essere necessario iniziare con dosi minori per testare la tolleranza e aumentare la dose fino a raggiungere la posologia ottimale. Il monitoraggio dei livelli di estrogeni può essere utile per valutare l'adeguatezza della terapia, avendo come target i valori medi tipici delle donne in età fertile (300–400 pmol/l) [14].

L'aggiunta del progestinico è necessaria nelle donne con utero per prevenire l'iperplasia endometriale e ridurre al minimo i sanguinamenti irregolari. Il progesterone naturale micronizzato, assunto per via orale o vaginale, ha dimostrato una maggiore sicurezza rispetto ai progestinici sintetici tradizionali (quali il medrossiprogestosterone acetato), per quanto riguarda il rischio di cancro al seno, l'impatto metabolico e gli eventi tromboembolici [15, 16] e, pertanto, risulta essere la prima scelta consigliata dalle più recenti linee guida. Il diidrogeno, comunemente utilizzato nelle preparazioni orali in associazione fissa, presenta vantaggi metabolici e mammari simili.

I progestinici possono essere impiegati in regime combinato sequenziale o continuo (Fig. 2). Nel primo, il progestinico viene aggiunto all'estrogeno nella seconda fase di ogni ciclo (per 12–14 giorni) e, se la dose di estrogeno è sufficiente a far ispessire la mucosa endometriale, si hanno dei flussi simil-mestruali indotti alla sospensione del progestinico. Lo schema combinato continuo, con assunzione continuativa dell'estrogeno e del progestinico contemporaneamente, determina una pressoché totale atrofia della mucosa endometriale, così che dopo alcuni mesi di perdite ematiche irregolari si giunge nella maggior parte dei casi alla scomparsa dei flussi. È opportuno, quindi, optare per un regime combinato sequenziale qualora la donna programmi una gravidanza o se si prevede un trattamento di fertilità con donazione di ovociti nel prossimo futuro.

Nel caso si utilizzino dosi più elevate di estrogeni, può essere necessario, in base alla clinica, adeguare la posologia di progestinico utilizzando dosi maggiori (Tabella 3).

Infine, può essere utilizzato (in combinazione con estrogeni transdermici o orali), soprattutto se è necessaria una contraccezione o in caso di sanguinamento vaginale irregolare, un sistema intrauterino (IUD) medicato al levonorgestrel che fornisce una duratura protezione endometriale, con il vantaggio di determinare concentrazioni sistemiche di progestinico trascurabili e, quindi, minori effetti collaterali rispetto alla terapia sistemica [5].

L'utilizzo del COC, ancora molto diffuso, offre sicuramente il vantaggio di una maggiore accettazione da parte

Fig. 2 Regimi estro-progestinici

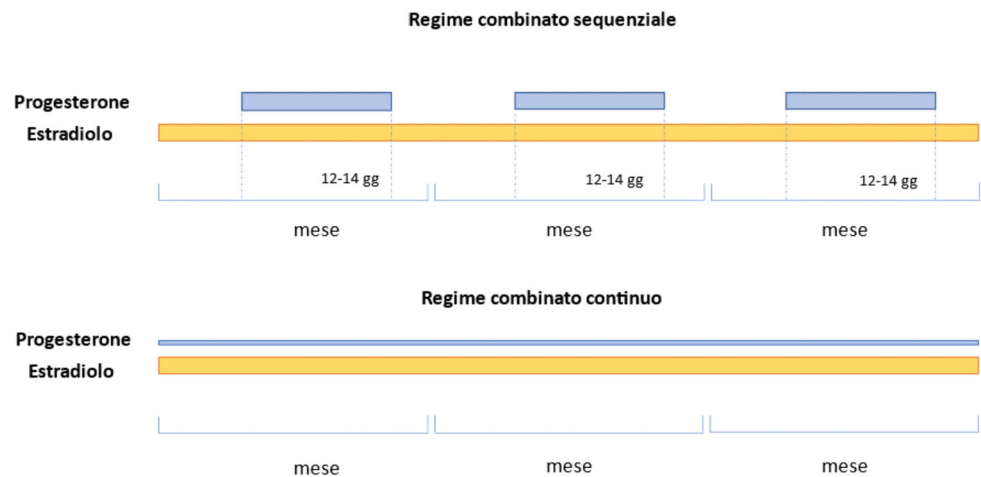


Tabella 3 Terapia progestinica: formulazioni e posologia

Formulazione	Regime continuo		Regime sequenziale	
	ass. a dose E ₂ standard	ass. a dose E ₂ sostitutiva	ass. a dose E ₂ standard	ass. a dose E ₂ sostitutiva
Progesterone micronizzato caps (mg)	100	200	200	≥200
Diidrogesterone cp (mg)	5	10	10	20
Medrossiprogesterone acetato cp (mg)	2,5	5	5	10

delle pazienti. Tuttavia, un numero sempre maggiore di dati dimostra come il suo impiego abbia un impatto meno favorevole dal punto di vista osseo e cardio-vascolare, oltre che sullo sviluppo uterino. Andrebbero pertanto preferiti regimi più fisiologici e, in ogni caso, evitate le formulazioni contenenti estrogeni sintetici [7, 12, 17, 18]. Tuttavia, anche l'impiego di preparazioni a base di estradiolo valerato come terapia sostitutiva nella POI è off-label e richiede ulteriori ricerche. Va però considerato l'utilizzo dei COC nel caso in cui la paziente presenti verosimilmente una riserva ovarica residua e desideri una contraccezione; successivamente, si può passare all'ERT quando il rischio di una gravidanza indesiderata è altamente improbabile, in genere >2 anni dopo la diagnosi [4].

Le linee guida [5, 19] raccomandano che la terapia sostitutiva continui almeno fino all'età media della menopausa (51 anni). Successivamente, occorre attentamente valutare il rapporto rischio-beneficio e la sintomatologia individuale.

La terapia estro-progestinica è indicata in tutte le donne con insufficienza ovarica prematura, salvo i casi in cui esistano controindicazioni specifiche. Un'anamnesi personale di cancro al seno controindica l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva [4, 5, 20]. Tuttavia, va sottolineato che il rischio di cancro al seno con l'uso a lungo termine di terapia estro-progestinica nella POI non è superiore a quello della popolazione generale corrispondente per età [11]. Per quanto concerne altri tipi di tumore (i cui trattamenti possono determinare un'insufficienza ovarica precoce) sulla ba-

se delle evidenze raccolte finora, la sostituzione ormonale scelta in modo adeguato risulta indicata in buona parte delle condizioni ma potenzialmente dannosa in alcune neoplasie ormono-dipendenti (ad esempio, il meningioma o il carcinoma gastrico ER+/PR+). In alcuni tumori o nei loro sottogruppi, il rischio della TOS potrebbe superare i potenziali benefici ed è necessario un accurato processo decisionale individualizzato (ad esempio, alcuni tumori ovarici) [20].

Lo screening per il rischio tromboembolico dovrebbe essere effettuato solo nelle pazienti con un'anamnesi personale o familiare positiva, considerando che un rischio aumentato non controindica in maniera assoluta la terapia estrogenica ma richiede maggiore cautela [21]. Le donne con un'anamnesi di pregressa trombosi o disturbo trombofilico devono essere valutate da uno specialista ematologo prima di iniziare la TOS. L'estradiolo transdermico è la via di somministrazione preferita per le donne a maggior rischio tromboembolico [5].

Alcune condizioni cliniche, in cui esiste una controindicazione relativa per le terapie contraccettive o sostitutive post-menopausali, come l'emicrania, l'ipertensione o l'obesità, non costituiscono controindicazioni per la TOS nella menopausa prematura. Anche in questi casi è preferibile la somministrazione transdermica [4, 5].

Non sono necessari esami di routine per il monitoraggio della TOS, ma possono essere richiesti esami specifici sulla base del quadro clinico. Non è utile monitorare l'FSH, in quanto spesso non si normalizza. È raccomandato un follow-

up regolare per verificare la compliance, la soddisfazione, gli effetti collaterali e l'eventuale necessità di modificare il regime o la via di somministrazione [11].

Terapie complementari e alternative

Se i sintomi genitourinari persistono nonostante la TOS sistemica, è possibile somministrare in aggiunta estrogeni vaginali a basso dosaggio o prasterone. Inoltre, alcune donne con POI possono trarre beneficio dalla sostituzione degli androgeni, in quanto è noto che queste abbiano livelli di androgeni più bassi rispetto ai controlli di pari età, con un possibile effetto negativo sul desiderio e la funzione sessuale e sulla performance fisica. Attualmente, l'unica indicazione per l'utilizzo del testosterone nelle donne è il disordine da desiderio sessuale ipoattivo in post-menopausa [22]. Tuttavia, persiste la mancanza di opzioni terapeutiche autorizzate in grado di erogare facilmente la dose fisiologica richiesta di 5 mg/die di testosterone.

Le opzioni farmacologiche non ormonali (paroxetina, venlafaxina, gabapentin, ossibutinina e clonidina) sono indicate per l'attenuazione dei sintomi vasomotori nei casi in cui la TOS è controindicata [23]. Al fine di attenuare i sintomi genito-urinari possono essere utilizzati idratanti e lubrificanti vaginali. I bisfosfonati dovrebbero essere evitati in questa popolazione giovane in considerazione del potenziale desiderio di gravidanza e dell'eventuale necessità di un uso a lungo termine, con associata riduzione del turnover osseo. Tuttavia, i bisfosfonati possono essere necessari se la TOS è controindicata o se la BMD non migliora nonostante una terapia ormonale ottimale [4]. Sebbene l'integrazione di routine con il calcio non sia necessaria, a meno che non sia dimostrata una carenza alimentare, l'integrazione con colecalciferolo può essere consigliata al fine di ridurre il rischio di osteoporosi.

Preservazione della fertilità

Un'attività ovarica residua può essere presente circa il 25% delle pazienti e le gravidanze spontanee possono verificarsi fino al 5% delle donne con POI [24], nella maggior parte dei casi entro 1 anno dalla diagnosi. Purtroppo, la crioconservazione degli ovociti non è sempre un'opzione praticabile. Quando possibile, deve essere sempre proposta prima dell'insorgenza dell'insufficienza ovarica, se causata per esempio da terapie gonadotossiche o se nota una predisposizione genetica. In caso di diagnosi precoce di un'alterazione genetica correlata alla POI, è infatti necessario fornire quanto prima un'accurata consulenza genetica alla paziente e alla sua famiglia e una valutazione per la conservazione della fertilità [25]. Al fine di proporre la preservazione della fertilità, un

aspetto cruciale consiste nell'identificare le pazienti che possono avere follicoli residui nelle ovaie. Oltre alla misurazione dell'AMH e all'esame ecografico della riserva ovarica (AFC), la conoscenza dei processi molecolari causativi del difetto può essere utile in questa prospettiva [25]. Indipendentemente dalla causa, nelle donne con POI conclamata si perde l'opportunità di preservare la fertilità. In questo caso, le recenti linee guida riportano ancora la donazione di ovociti come l'unica opzione realistica per una gravidanza [4, 5], in quanto non esistono trattamenti comprovati che aumentino la percentuale di gravidanze da ovociti autologhi.

Inoltre, sono ora disponibili diversi dati positivi sulla crioconservazione del tessuto ovarico (OTC) e nuove tecniche innovative come la maturazione in vitro degli ovociti e l'attivazione in vitro iniziano a essere esplorate con successo e sperabilmente potranno aprire in futuro nuove opzioni terapeutiche per queste pazienti [25].

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01227-4>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Silvia Federici, Marco Bonomi e Luca Persani dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Nelson LM (2009) Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(6):606–614
2. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A et al (2018) Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab* 29(6):400–419
3. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L (2017) Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 91(2):183–198

4. Panay N, Anderson RA, Nappi RE et al (2020) Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric* 23(5):426–446
5. Webber L, Davies M, Anderson R et al (2016) ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 31(5):926–937
6. Federici S, Goggi G, Quinton R et al (2022) New and consolidated therapeutic options for pubertal induction in hypogonadism: in-depth review of the literature. *Endocr Rev* 43(5):824–851
7. Swee DS, Javaid U, Quinton R (2019) Estrogen replacement in young hypogonadal women – transferrable lessons from the literature related to the care of young women with premature ovarian failure and transgender women. *Front Neuroendocrinol (Lausanne)* 10:685
8. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K et al (2015) Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100(11):4012–4020
9. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G et al (2016) Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 47(7):1734–1741
10. Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al (2012) Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 10(11):2277–2286
11. Webber L, Anderson RA, Davies M et al (2017) HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017(2)
12. Langrish JP, Mills NL, Bath LE et al (2009) Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 53(5):805–811
13. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H et al (2017) Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 176(2):233–242
14. Taboada M, Santen R, Lima J et al (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17β estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96(11):3502–3510
15. Casanova G, Spritzer PM (2012) Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis* 11:133
16. Stute P, Wildt L, Neulen J (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 21(2):111–122
17. Crofton PM, Evans N, Bath LE et al (2010) Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol* 73(6):707–714
18. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ et al (2012) Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 27(4):1130–1138
19. Hamoda H (2017) The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 23(1):22–35
20. Deli T, Orosz M, Jakab A (2020) Hormone replacement therapy in cancer survivors – review of the literature. *Pathol Oncol Res* 26(1):63
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 177(3):G1–G70
22. Davis SR, Baber R, Panay N et al (2019) Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab* 104(10):4660–4666
23. Sassarini J, Lumsden MA (2013) Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 16(Suppl 1):31–36
24. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E et al (2011) Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 96(12):3864–3872
25. La Marca A, Mastellari E (2021) Fertility preservation for genetic diseases leading to premature ovarian insufficiency (POI). *J Assist Reprod Genet* 38(4):759–777

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.