Terapia ormonale sostitutiva e rischio cardiovascolare: certezze e dubbi

Ida Ardovino, Salvatore Mancuso, Filippo Crea*

*Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia - * Istituto di Cardiologia*
Policlinico Gemelli, Università Cattolica - Roma

Riassunto

La donna in menopausa va incontro non soltanto ad un cambiamento fisico ed emotivo, ma anche ad un aumento del rischio di alcune malattie potenzialmente debilitanti. È noto come la carenza estrogenica menopausale si accompagni ad un aumento della frequenza e della gravità di alcune malattie cardiovascolari. Dagli inizi degli anni '90 numerosi studi osservazionali hanno fornito risultati incoraggianti sui potenziali effetti benefici della terapia ormonale sostitutiva (HRT) nel ridurre il rischio di malattia cardiovascolare. Negli ultimi anni sono stati condotti alcuni trials clinici randomizzati allo scopo di chiarire ulteriormente se l'impiego della HRT possa avere un ruolo nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. Le conclusioni di tali trials, alcuni dei quali ancora in corso, non hanno confermato tale ruolo. Questa evidente contraddizione sembra riconducibile ad alcuni aspetti metodologici e biologici (timing della terapia, tipo di somministrazione).
Nella pratica clinica per ottimizzare i benefici e ridurre i potenziali rischi della HRT è consigliabile una attenta selezione delle pazienti ed una personalizzazione degli schemi terapeutici, sempre inseriti in un adeguato management multidisciplinare.

Summary

Women in menopause are not only subjected to a physical and emotional change, but are also at risk of certain potentially debilitating diseases. We are all aware that estrogenic deficiency in menopause increases risk of some cardiovascular diseases. From the beginning of the year 1990 many observational studies have furnished encouraging results regarding the benefits of hormone replacement therapy (HRT) to reduce the risk of cardiovascular diseases. In the last years randomized clinical studies have been carried out to further proove that the use of HRT has a role in primary and secondary cardiovascular disease prevention. The results of these trials, some of the which are still being carried out, have not confirmed such role. This contradiction could be due to certain methodological and biological aspects (timing of the therapy, type of therapy).
In order to optimize benefits and reduce risks of HRT, carefull patient selection and personalized therapeutic programmes are advisable always considering a multidisciplinary approach.

Parole chiave: Menopausa, Terapia ormonale sostitutiva, Rischio cardiovascolare

Key words: Menopause, Hormone replacement therapy, Cardiovascular risk

Introduzione

La progressiva riduzione della natalità e della mortalità globale e l'aumento dell'aspettativa di vita hanno determinato, nei paesi occidentali, una tendenza demografica caratterizzata da un incremento relativo della popolazione anziana.
Considerando solo il sesso femminile, nel breve periodo di una generazione, le donne ultrasessantenni sono passate in Italia dal 9 al 13% della popolazione generale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il numero complessivo delle donne in menopausa potrebbe passare in 30 anni dagli attuali 470 milioni a circa 1 miliardo e 200 milioni[1].
Nei paesi occidentali, le donne possono contare su un'aspettativa di vita di circa 80 anni, con una età media al momento della menopausa pari a 51 anni[2].
Ne consegue che una donna vive circa un terzo della sua vita in postmenopausa.
A dispetto della maggiore longevità, bisogna tener conto che la donna in postmenopausa va incontro non soltanto ad un cambiamento fisico ed emotivo, ma anche ad un aumento del rischio di alcune malattie potenzialmente debilitanti. Con la menopausa

Per la corrispondenza: salmancuso@rm.unicatt.it

infatti la carenza estrogenica provoca non soltanto disturbi climaterici precoci (quali i frequentissimi sintomi vasomotori) e tardivi (i sintomi genito-urinari), ma è causa ormai certa dell'osteoporosi ed è probabilmente implicata nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari e di alcune sindromi neurologiche degenerative come ad esempio la malattia di Alzheimer. Oltre ciò le modificazioni endocrine che accompagnano la menopausa contribuiscono, consensualmente all'invecchiamento, ad aumentare il rischio di neoplasie ormono-dipendenti.
È su tali presupposti che la ricerca scientifica ha, negli ultimi anni, valutato con numerosi studi gli effettivi benefici e gli eventuali rischi della terapia ormonale sostitutiva (**hormone replacement therapy - HRT**). Tale terapia prevede l'assunzione, con diversi schemi posologici, modalità di somministrazione e formulazione del farmaco, di estrogeni associati o meno a progestinici.
Gli effetti documentati della HRT sono relativi a diversi aspetti e possono essere così riassunti:

- *sintomi vasomotori e psicologici:* controllo su vampate di calore, insonnia, irritabilità, ansietà e perdita di memoria;
- *osteoporosi:* esiste un alto livello di evidenza basato su studi osservazionali e randomizzati che hanno dimostrato come la HRT sia in grado di aumentare la densità ossea e diminuire il rischio di fratture;
- *trofismo di cute e mucose:* prevenzione dell'atrofia urogenitale con sollievo dei sintomi ad essa correlati;
- *carcinoma del colon-retto:* è stata notata una riduzione del rischio di incidenza di malattia.

Per quanto riguarda gli effetti della HRT sulla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, i dati dei più recenti studi sull'argomento sono risultati contrastanti, confermando come su tale aspetto esistano ancora numerose controversie.

Menopausa e rischio cardiovascolare

Le donne sono colpite da malattie cardiovascolari circa 10 anni più tardi di quanto si verifichi negli uomini[3] anche se rispetto ad essi presentano una più alta proporzione di primo infarto miocardico fatale (39% vs 31%), nonché una più alta mortalità nel primo anno dall'infarto (38% vs 25%) ed una più alta percentuale di inabilità post-infartuale (46% vs 39%)[4].
È inoltre noto che la frequenza e la gravità delle malattie cardiovascolari nelle donne aumenta sensibilmente dopo la menopausa, non soltanto in conseguenza del fisiologico processo di invecchiamento, ma anche per lo stato di carenza estrogenica. Si è visto infatti che le donne giovani sottoposte ad ovariectomia hanno un'incidenza più alta di malattie cardiovascolari, praticamente sovrapponibile a quella dei coetanei di sesso maschile[5, 6]. Inoltre tra i 45 e i 55 anni le donne in menopausa presentano accidenti cardiovascolari con frequenza superiore alle coetanee ancora in premenopausa[7]. Questi risultati unitamente ai dati riportati in altri studi hanno spinto a considerare la menopausa come un fattore indipendente di *rischio cardiovascolare* che è stato inquadrato tra quelli di II categoria dalla Bethesda Conference del 1996, insieme a diabete mellito, inattività fisica e HDL ridotte[8].
Se da un lato sembra corretto considerare la menopausa come fattore di rischio indipendente, va sottolineato che le modificazioni ormonali ad essa correlate sono in grado di influenzare molti dei più importanti fattori di rischio per malattia cardiovascolare.
La letteratura non fornisce dati univoci circa i rapporti tra menopausa, carenza estrogenica e pressione arteriosa: nelle donne sopra i 60 anni la pressione arteriosa, ed in particolare la sistolica, aumenta sino a superare i valori medi osservabili in coetanei di sesso maschile[9]. Alcuni autori hanno evidenziato valori pressori sisto-diastolici più elevati nelle donne in postmenopausa rispetto a quelle in età fertile[10, 11]. Ciò giustificherebbe un ruolo degli estrogeni nella protezione vascolare e nella funzione arteriosa[12, 13]. Interessanti a riguardo gli studi di Mendelsohn e coll.[14] che dimostrano come gli estrogeni partecipino al mantenimento dell'omeostasi pressoria con effetto vasodilatatorio attraverso la stimolazione della produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali. Similmente all'estradiolo, anche il progesterone naturale sembra indurre una vasodilatazione endotelio-dipendente[15].
La menopausa modifica in senso aterogeno il metabolismo lipoproteico. Comporta infatti un aumento del colesterolo totale, dei trigliceridi, delle LDL, della lipoproteina (a) ed una diminuzione delle HDL[16, 17, 18, 19].

Sono state ampiamente dimostrate variazioni del profilo glucidico in senso diabetogeno legate al venir meno dell'effetto estrogenico sulle cellule β pancreatiche: si determina una riduzione della secrezione pancreatica di C-peptide che viene parzialmente compensata da un aumento dell'emivita dell'insulina plasmatica e da un parziale aumento della risposta insulinemica allo stimolo del glucosio plasmatico. Questa situazione si associa, più tardivamente, ad un aumento della resistenza periferica all'insulina e ad una diminuzione della frazione insulinica trattenuta dal fegato[20]. Tale precario equilibrio metabolico da una parte espone la donna in menopausa ad un maggior rischio di ridotta tolleranza glucidica o di diabete di tipo II e dall'altra comporta condizioni di iperinsulinemia che è considerata di per sé fattore di rischio per malattia cardiovascolare.
La menopausa si associa anche ad alcune fisiologiche modificazioni dei meccanismi emocoagulativi in senso trombotico correlate al rischio di malattia cardiovascolare, ed in particolare ad aumento dei livelli del fibrinogeno[21] e della viscosità del sangue[22], del Fattore VII, del XI, del fattore di inibizione fibrinolitica PAI-1 e del TPA[23]. Inoltre le concentrazioni plasmatiche di omocisteina in donne in menopausa sono significativamente più alte di quelle riscontrate in premenopausa e nell'uomo[24].

Impatto della HRT sul rischio di malattie cardiovascolari

Dagli inizi degli anni '90 diversi studi caso-controllo, di coorte ed alcune revisioni meta-analitiche hanno fornito risultati incoraggianti riguardo alla possibilità che la terapia estrogenica in donne in postmenopausa sia in grado di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare in misura variabile tra il 35% ed il 50%[25, 26, 27, 28].
Il reale effetto della HRT sui livelli di pressione arteriosa delle donne in postmenopausa è ancora oggetto di numerose controversie. Se alcuni studi riportano una riduzione dei valori pressori in corso di HRT[29, 30], in altri tale effetto non sembra dimostrabile[31, 32, 33].
È noto come le alterazioni del metabolismo lipidico abbiano un ruolo significativo nella aterosclerosi. È stato dimostrato che l'HRT ha un effetto *antiaterogenico* in quento determina un abassamento dei livelli di LDL ed un aumento dell'HDL pur causando un aumento del livello di trigliceridi[14, 34, 35].
Le modificazioni dell'omeostasi coagulativa in senso protrombotico osservabili nelle donne in postmenopausa possono essere ulteriormente accentuate dalla HRT, soltanto però se si considerano schemi terapeutici che prevedono elevati dosaggi di estrogeni o progestinici ad alta androgenicità. Va comunque ricordato che l'HRT determina una riduzione del fibrinogeno e della viscosità ematica[36] nonché una diminuzione dei livelli di PAI 1 e TAP[23].
L'HRT sembra potenzialmente in grado di ridurre l'incidenza di diabete di tipo II e migliorare il controllo glicemico; i risultati variano in relazione al tipo di terapia sostitutiva effettuata ed alla via di somministrazione[37]. In donne sane in menopausa la terapia con estrogeni coniugati equini può migliorare o lasciare invariata la tolleranza glucidica; allo stesso modo l'E2 orale o transdermico migliora o non ha effetti sulla sensibilità insulinica. L'aggiunta di progestinico alla terapia sostitutiva in postmenopausa può ridurre gli effetti benefici sul metabolismo glucidico anche se tale aspetto è influenzato dagli schemi di somministrazione e dall'androgenicità del progestinico.
Gli studi HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) e WHI (Women's Health Initiative) sono i più recenti tra i diversi studi clinici randomizzati intrapresi per testare, come obiettivo primario, gli effetti cardioprotettivi della terapia estro-progestinica continua-combinata, suggeriti dagli studi osservazionali precedenti[38, 39].
Lo studio HERS ha arruolato 2.763 donne in postmenopausa di età inferiore ad 80 anni (media 67 anni) affette da cardiopatia ischemica al fine di valutare il ruolo della terapia estro-progestinica nelle prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. A 1380 donne vennero somministrati estrogeni coniugati equini (0,625 mg/die) associati a medrossiprogesterone acetato (2,5 mg/die), mentre alle restanti 1.383 donne fu somministrato un placebo.
Dopo un follow-up medio di 4,1 anni nel braccio sottoposto a HRT non si osservò alcuna diminuzione nel tasso globale di eventi correlati alla cardiopatia ischemica mentre fu registrato un aumento del tasso di eventi tromboembolici.
Nel periodo 1993-1998 lo studio WHI arruolò 16.608 donne in postmenopausa di età compresa tra 50 e 79 anni (età media 63 anni). A 8.506 donne vennero somministrati estrogeni coniugati equini

(0,625 mg/die) associati a medrossiprogesterone acetato (2,5 mg/die) mentre alle restanti 8.102 donne fu somministrato placebo.
Dopo un periodo medio di follow-up di 5,2 anni il Comitato Indipendente per il Monitoraggio sulla Sicurezza del Farmaco decise di interrompere lo studio in quanto risultò evidente che l'aumento del rischio di carcinoma mammario, di cardiopatia ischemica, di ictus e di embolia polmonare fosse superiore all'evidenza di effetti benefici sulle fratture e sul rischio di carcinoma del colon-retto. In particolare, nello studio WHI, le donne in terapia estro-progestinica mostrarono un rischio aumentato di cardiopatia ischemica (infarto miocardico fatale /non fatale) già evidente subito dopo l'inizio dello studio stesso. Peraltro la mortalità correlata all'infarto non era significativamente aumentata. Allo stesso modo il WHI riportò un aumento del rischio di ictus e un rischio raddoppiato di malattia tromboembolica (sia trombosi venosa profonda che embolia polmonare).

Considerazioni critiche

Se molti degli studi osservazionali avevano mostrato una significativa riduzione del rischio di malattia cardiovascolare in corso di HRT, i principali studi randomizzati, in particolare il WHI, non sono riusciti a confermare tali risultati. Questa evidente contraddizione è da ricondurre ad aspetti sia metodologici che biologici, anche se uno dei punti cruciali risiede nell'età nella quale le pazienti iniziano l'HRT.
Negli studi osservazionali, la terapia ormonale sostitutiva è stata prescritta a donne per lo più sintomatiche durante la transizione menopausale, con età media di 55 anni al momento dell'inizio della terapia. Al contrario, nei trial clinici randomizzati sopracitati, la terapia ormonale è stata iniziata dopo i 55 anni in oltre l'89% dei soggetti. In particolare l'età media negli studi WHI ed HERS era rispettivamente di 63 e 67 anni e nel WHI le donne sintomatiche erano solo il 10% della popolazione studiata. Studi su primati[40] e altri modelli animali[41, 42, 43] supportano l'evidenza che **gli effetti favorevoli dell'HRT sulla prevenzione dell'aterosclerosi si manifestano solo se la terapia viene iniziata prima dello sviluppo dell'aterosclerosi stessa (*timing hypothesis*)**[44]. Un trial randomizzato multicentrico, il Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)[45] è attualmente in corso allo scopo di valutare se la terapia ormonale somministrata a donne in iniziale menopausa possa avere un effetto preventivo sulla patologia cardiovascolare. Nel KEEPS sono state arruolate 720 donne di età compresa tra 42 e 58 anni, con una distanza dall'ultima mestruazione di massimo 36 mesi, a cui verranno somministrati 0,45 mg di estrogeni coniugati equini, 50 microgrammi di estradiolo transdermico settimanale, associati ciclicamente a 200 mg di progesterone micronizzato per via orale per 12 giorni al mese. È interessante mettere in evidenza che nel KEEPS la scelta del tipo di formulazione e della via di somministrazione della terapia ormonale è diversa rispetto a quelle attuate nei principali studi clinici precedenti. Oltre al corretto timing infatti appare sempre più evidente che **il rapporto rischi/benefici della HRT sia legato al tipo di ormoni impiegati e alla via di somministrazione**. Nei Stati Uniti, l'uso di estrogeni coniugati equini per via orale è stata da sempre la scelta terapeutica predominante nella pratica clinica e, nonostante un calo nelle prescrizioni di questa formulazione dopo la pubblicazione dei risultati degli studi HERS e WHI, a tutt'oggi supera la via transdermica e quella vaginale[46]. In Europa, l'estradiolo valerato o il 17 β, estradiolo sono più usati nella pratica clinica e la via transdermica ha una più ampia diffusione[47]. Gli estrogeni coniugati equini sono una miscela di estrogeni che deriva dall'urina di giumenta gravida e che nell'organismo viene convertita nel fegato in estrone (E1) ed estradiolo (E2) in rapporto variabile da 5:1 a 7:1. Se durante l'età fertile l'E2 è l'estrogeno predominante, con la menopausa i livelli di E2 calano sensibilmente a valori pari ad 1/10 di quelli premenopausali. In menopausa calano anche i livelli di E1, ma in maniera meno evidente rispetto all'E2 in quanto l'E1 continua a essere sintetizzato dai tessuti periferici attraverso l'aromatizzazione dell'androstenedione, diventando l'estrogeno principale in postmenopausa. A differenza degli estrogeni coniugati equini, le formulazioni transdermiche contengono soprattutto E2. **L'assunzione per via transdermica consente l'impiego di dosi minori di estrogeni** in quanto la dismissione avviene direttamente nel circolo e permette un salto del metabolismo epatico con il risultato di avere un rapporto di concentrazione E1/E2 pari a 1:1, analogo a quanto osservabile fisiologicamente in premenopausa[48]. È stato dimostrato che **la somministrazione orale di estrogeni, e non quella transdermica**[49]**, è associata ad un aumento del rischio di tromboembolia venosa** in quanto stimola la produzione di proteine procoagulanti durante il primo passaggio metabolico attraverso il fegato[50]. Ciò la rende meno sicura della via transdermica nei confronti del rischio trombotico. Di contro, l'estradiolo transdermico non riproduce gli effetti benefici della terapia orale nei confronti del metabolismo lipidico. In un recente studio DeVries e coll. non hanno rilevato differenze tra regimi terapeutici e modalità di somministrazione degli ormoni nei confronti della prevenzione dell'infarto miocardico, pur confermando l'ipotesi degli studi osservazionali riguardo l'associazione tra HRT e diminuito rischio di infarto miocardico acuto[51]. Non ci sono a tutt'oggi risultati univoci riguardo alla scelta del tipo di progestinico da utilizzare nella terapia sostitutiva in relazione al rischio cardiovascolare. Nella pratica clinica la selezione delle pazienti così come la scelta di una terapia personalizzata in termini di dosi, tipi, via di somministrazione e associazione ormonale è la chiave per ottimizzare i benefici e ridurre i rischi della terapia ormonale sostituiva che va individualizzata sulla base dell'anamnesi, dello stile di vita, della sintomatologia e dei fattori di rischio di ogni singola paziente, nel contesto di attenti e periodici protocolli di screening. La terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere parte di una più generale strategia che preveda modificazioni di abitudini di vita scorrette (cessazione del fumo di sigaretta) e adozione di misure preventive che comprendano una corretta dieta e un regolare esercizio fisico oltre che naturalmente la combinazione con altri regimi terapeutici all'interno di un management multidisciplinare.

Bibliografia

1. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. W.H.O. Technical Report Series No; (W.H.O. Geneva) 1996
2. Mc Kinlay SM, Bigano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause. Ann Intern Med 1985; 103:350.
3. Adams JN, Jamieson M, Rawles JM, et al. Women and myocardial infarction: agism rather than sexism? Br Heart J. 1995 Jan;73(1):87-91.
4. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke statistical update. Dallas. Texas: American Heart Association 2000
5. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978; 89:157-161.
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC. Menopause and heart disease: a review. Ann N Y Academy Sci 1990; 592:193-203
7. Wenger NK. Coronary disease in women. Ann Rev Med 1985; 36:285-294
8. Fuster V, Gotto AM, Libby P et al. 27th Bethesda Conference. JAAC 1996; 27:964-976.
9. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Study. Circulation 1997;96:308-315
10. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R et al. The influence of menopause on blood pressure. J Hum Hypertens 1989; 3:427-433.
11. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L et al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997; 11:507-514
12. Mendelsohn ME, Karas RH et al. Estrogen and the blood vessel wall. Curr Opin cardiol 1994;9 619-626
13. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. FASEB J 1996; 10:615-624
14. Mendelsohn ME, Karas RH et al. The protective effects on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 340: 1801-1811
15. Miller VM, Vanhoutte PM et al. Progesterone and modulation of endothelium dependent responses in canine coronary arteries. Am J Physiol 1991; 261:R1022-R1027
16. Tremollieres FA, Pouilles JH, Cauneille C, et al. Coronary heart disease risk factors and menopause.: a study in 1684 French women. Atherosclerosis 1999; 142:415-423
17. Davis CE, Pajak A, Rywik S, et al. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors. The Poland and US Collaborative Study on Cardiovasculare Disease Epidemiology. Ann Epidemiol 1994; 4: 445-448
18. Soma ME, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Plasma LpA concentration after estrogen and progestogens in postmenopausal women. Lancet 1991; 337: 612
19. Stevenson Jc, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993; 98: 83-90
20. Godsland IF, Walton C, Stevenson JC, et al. Metabolism in Female Lyfe Cycle. Ares Serono Symposia, Rome, 1993: 171-89
21. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. New Engl J Med 1993; 328:1069-1075
22. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Association of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. Br J Haematol 1999; 104:246-257
23. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. Circulation 1995; 91: 1953-1958
24. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. J Clin Invest 1983; 72: 1971-1976
25. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross Rk. Decreased mortality in users estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 1991; 151: 75-78
26. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen Therapy and cardiovascular disease: ten years follow-up from the Nurse's Health Study. New Engl J Med 1991; 325: 756-762
27. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestine use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 335: 453-461
28. Schairer C, Adami HI, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. Epidemiology. 1997; 8: 59-65
29. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hours blood pressure profile of postmenopausal women. Am J Hypertens 2000; 13:1039-1041
30. Elias AN, Meshkinpour H, Valenta LJ. Attenuation of hypertension by

conjugated esttrogens. Nephron 1992; 30: 89-92
31. Pripp U, Hall G, Csemiczky G, Eksborg S, et al. A randomised trial on effects of hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and lipoprotein levels in women with coronary artery disease. J Hypertens 1999; 17: 1379-1386
32. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estro/progestin interventions (PEPI) trial. J Am Med Assoc 1995; 3: 199-208
33. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on renin-angiotensin system in postmenopausal women. Circulation 1997; 95: 39-45
34. Seed M, Knoop RH. Estrogens, lipoproteins and cardiovascular risk factors: an update following randomized placebo-controlled trials of hormone replacement therapy. Curr Opin Lipidol 2004; 15: 459-467.
35. Gorodeski GI. Update on cardiovascular disease in postmenopausal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2002; 16: 329-355
36. Frohlich M, Schunkert H, Hense HW, et al: Effect of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. Br J Haematol. 1998 Mar; 100: 577-581
37. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. J Br Menopause Soc. 2005;11:6-11.
38. Hulley S, Grady D, Brush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280; 605-618
39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333
40. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT. Lessons from monkey models. Maturitas. 2005; 16: 64-74
41. Haarbo J, Christiansen C. The impact of female sex hormones on secondary prevention of atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 1996; 123: 139-144
42. Hanke H, Kamenz J, Hanke S, et al. Effects of 17-beta estradiol on preexisting atherosclerosis lesions: role of endothelium. Atherosclerosis. 1999;147:123-32.
43. Rosenfeld ME, Kauser K, Martin- McNulty B, et al. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. Atherosclerosis 2002;164:251-9.
44. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 2005; 308: 1583-1587
45. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. The KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. Climateric 2005; 8: 3-12
46. Hersch AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response recent evidence. JAMA 2004; 291: 47-53
47. Skouby SO; Al-Azzawi F, Barow D, et al. Climateric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and post menopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51:8-14.
48. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? Maturitas 2004; 47:269-275
49. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal hormone replacement therapy with venouos thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428-432
50. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004 6;292:1573-1580.
51. de Vries CS, Bromley SE, Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement: Differences between products. Maturitas 2005; 22: (in corso di stampa).

❖❖❖

DIALOGO CON GLI AUTORI

Dopo aver ricevuto in Redazione questo articolo, redatto in stretta collaborazione da ginecologi e cardiologi di indiscussa competenza, abbiamo ritenuto utile per i nostri lettori chiedere un incontro con gli Autori, allo scopo di sollecitare una più immediata ricaduta nella pratica medica dell'aggiornatissima rassegna sull'argomento effettuata per noi. Ne è scaturita una serie di domande e di risposte che costituiscono altrettante illuminate puntualizzazioni sui dubbi che quotidianamente il cardiologo è costretto ad affrontare al momento della prescrizione di una terapia ormonale sostitutiva.

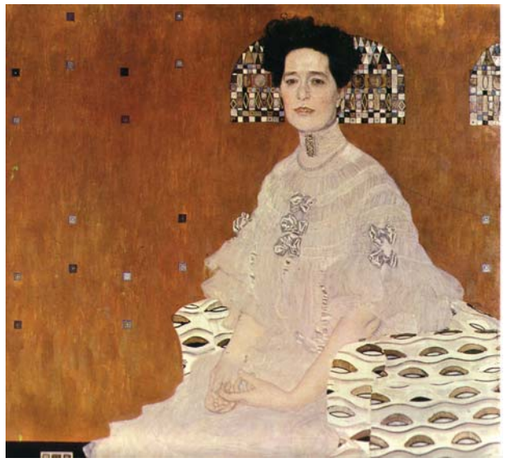
D.: ***Dall'articolo sembra trasparire il messaggio che l'HRT non abbia attendibili indicazioni nella prevenzione cardiovascolare secondaria. Vorremmo una conferma di questa impressione.***

R.: In contrasto con studi osservazionali condotti a partire dagli anni '90 che hanno messo in evidenza effetti benefici della terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari in donne in postmenopausa, recenti trials clinici randomizzati non hanno confermato tali benefici. La ricerca scientifica ha chiarito i diversi meccanismi con cui gli estrogeni da un lato migliorano la fisiologia delle arterie coronarie prevenendone il danno e dall'altro possono aumentare la coagulabilità del sangue e scatenare, quando già presenti lesioni aterosclerotiche allo stadio avanzato, accidenti cardiovascolari. Alcuni studi su modelli animali hanno suggerito che gli estrogeni possano ritardare l'insorgenza dell'aterosclerosi. Altri studi sugli animali e alcuni trials angiografici sull'uomo hanno concluso che **l'uso di questi ormoni non ritarda la progressione di lesioni aterosclerotiche già stabilizzate**. Appare pertanto evidente che gli estrogeni possono avere **effetti benefici quando la terapia è iniziata nelle donne negli stadi iniziali della menopausa** quando le arterie sono normali o l'aterosclerosi può supporsi agli stadi iniziali, **avendo effetti opposti in donne con arterie già compromesse**.

D.: Dalla rassegna emerge una preferenza... continentale per specifiche vie di somministrazioni: orale o transdermica, basata su sostanziali differenze farmacocinetiche. Quali sono, in sintesi, le basi di queste differenze?

R.: La somministrazione per **via transdermica** rispetto a quella **orale** consente l'impiego di dosi ridotte di estrogeni, evita il metabolismo epatico e si associa a un minor rischio di tromboembolia venosa. La terapia orale a differenza di quella transdermica aumenta la resistenza alla proteina C attivata, incrementa la fibrinolisi e diminuisce l'attività dell'antitrombina III attraverso la riduzione della concentrazione media del plasminogeno tissutale e quella del PAI 1. Un potenziale svantaggio dell'estradiollo transdermico è che esso non riproduce gli effetti benefici della terapia orale nei confronti del metabolismo lipidico.

D.: I "detrattori" dell'HRT sottolineano l'esistenza di controindicazioni a questa terapia. Conoscere meglio le controindicazioni assolute dell'HRT potrà consentire una somministrazione più tranquilla?



R.: Vi sono alcune **condizioni mediche che controindicano in modo assoluto la terapia**:

1. perdite ematiche atipiche dei genitali di natura non determinata;
2. carcinoma mammario in fase attiva o pregresso;
3. adenocarcinoma dell'endometrio in atto;
4. epatite o epatopatie acute, croniche e persistenti;
5. tromboflebite acuta o recente.

La familiarità per carcinoma mammario e quella per malattie cardiovascolari non rappresentano una controindicazione all'uso dell'HRT.

D.: Un promettente ambito clinico di utilizzazione dell'HRT sembra essere quello della menopausa precoce. Qual è il vostro parere?

R.: La **menopausa precoce** è una condizione di esaurimento dell'attività ovarica che insorge prima dei 40 anni ed interessa circa l'1% delle donne. Si parla di **menopausa chirurgica** quando la carenza ormonale si verifica in seguito ad ovariectomia bilaterale in donne in età fertile. Studi osservazionali hanno dimostrato che la menopausa precoce aumenta il rischio di patologie cardiovascolari. Questo rischio appare più pronunciato nelle donne ovariectomizzate, ma riguarda anche donne andate incontro spontaneamente a menopausa precoce. **La terapia ormonale sostitutiva somministrata a donne con menopausa precoce riduce tale rischio**.

B.D.

Gustav Klimt. Ritratto di Fritza Riedler (particolare).
Una tristezza sottile; lo sguardo che fissa un inesprimibile vuoto. La donna ritratta da Klimt non riesce a sorridere, anche se ha indossato il suo vestito più bello.
È forse l'età del silenzio ormonale. L'età in cui spesso l'agguato sottile della depressione appanna come una cappa inesorabile la gioia di vivere. L'età in cui l'arcobaleno del futuro sembra perdere i suoi colori.
Nelle sue pazienti cinquantenni, il medico coglie spesso questi segni, all'inizio impalpabili. È il momento di considerare una terapia ormonale sostitutiva. Per tentare di fermare momentaneamente il tempo; di ridare alla signora Riedler il sorriso e i colori del suo arcobaleno.