

RICADUTE SULL'APPARATO CARDIO-VASCOLARE DELLE DIFFERENTI FORME DI TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA NELLE DONNE IN MENOPAUSA

Carlo Campagnoli, Chiara Abbà, Simona Ambroggio, Clementina Peris,
*Mariagrazia Sclavo

S.C. Ginecologia Endocrinologica, ASO OIRM-S.Anna, Torino; *Divisione di Cardiologia USL Valle d'Aosta

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Carlo Campagnoli

Azienda Ospedaliera OIRM-S.Anna

Corso Spezia, 60 - 10126 Torino (TO) Italia

tel: +39 011 3134605; fax: +39 011 3134798; e-mail: ginendocrinol@oirmsantanna.piemonte.it

ABSTRACT

Randomized trials showed that oral estrogen use in "standard" doses in healthy women close to menopause (first 10 years) is not associated with cardiovascular risk, besides a moderate increase of venous thromboembolism particularly in women with prothrombotic gene-mutations. However, when women are older and/or already affected by atherogenic burden, ischemic coronary events and stroke are increased by estrogen plus progestin therapy, especially in the first year of treatment ("early harm") due to adverse hepatocellular effects of oral estrogen on coagulant cascade and inflammation as a consequence of the first liver passage. More favorable appears the use of transdermal estradiol which substantially lacks hepatocellular actions.

Key words: *estrogens, progestogens, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, venous thromboembolism*

RIASSUNTO

I risultati dei "trials" randomizzati indicano che nel 1° decennio postmenopausale e in soggetti sani l'impiego di dosi "standard" di estrogeni orali comporta un rischio vascolare assai ridotto, rappresentato fondamentalmente da un aumento modesto delle trombosi venose. Invece, nelle donne più anziane o portatrici di patologie vascolari è rilevabile un incremento di eventi coronarici e di ictus ischemico, attribuibile al deleterio effetto sulle placche ateromasiche delle modificazioni proinfiammatorie e procoagulanti che le dosi "standard" di estrogeni orali, (azioni epatomediate per "primo passaggio epatico"), comportano. Più favorevole appare l'impiego dell'estradiolo per via cutanea che, alle dosi correntemente usate, è sostanzialmente privo di tali azioni epatomediate.

Parole chiave: *estrogeni, progestogeni, malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari, tromboembolismo venoso*

INTRODUZIONE

Le terapie con estrogeni e progesterone sono impiegate, con preparati e dosi differenti, sia a scopo contraccettivo sia come trattamento sostitutivo nelle donne in menopausa.

Gli estrogeni prodotti fisiologicamente nel corso della vita fertile hanno un'evidente attività di protezione nei confronti dell'apparato cardiovascolare, regolando una varietà di fattori sistemici e circolatori (1) (Tab. I). L'esaurimento dell'attività ovarica che si verifica nell'età menopausale induce un profilo lipidico più aterogenico in grado di aumentare il rischio cardiovascolare (CV), così come la combinazione dell'età e della mancanza estrogenica influenza negativamente il metabolismo glucidico. Infatti le donne in postmenopausa, con ridotta secrezione estrogenica rispetto all' increzione androgenica, sono esposte ad aumento dell'obesità androgena centrale, a concomitanti alterazioni del profilo metabolico e a maggior rischio CV (2).

Le combinazioni estroprogestiniche contraccettive hanno un'azione

Tabella. Principali azioni fisiologiche degli estrogeni

Ossidazione e captazione LDL / Lp(a)	↓	Fibrinogeno	↓
HDL	↑	Prostagline, COX-2, Ossido nitrico	↑
HTA (lieve), Renina, Endotelina 1	↓	Modulazione Sistema Nervoso Autonomo	↑
Risposta vasoconstrictrice all'Acetilcolina (endotelio-dipendente), Tono arteriolare	↓	Iperplasia miointimale Proliferazione cellule muscolari lisce (VSMC)	↓
<p><i>Legenda:</i> COX-2 = cicloossigenasi; HTA = ipertensione arteriosa; VSMC = vascular smooth muscle cells</p>			

non fisiologica, soprattutto sull'equilibrio del sistema di coagulazione, che spiega come sin dai primi anni del loro impiego siano risultate non di protezione ma di rischio per l'apparato cardiovascolare (3, 4). Per la terapia ormonale sostitutiva (TOS), che si avvale di dosi assai più fisiologiche, vi è stata una grande aspettativa favorevole basata su presupposti teorici e sui risultati di studi osservazionali, tanto che intorno alla metà degli anni '90 alcune importanti Istituzioni mediche l'avevano suggerita come prevenzione primaria, e anche secondaria, nelle donne in menopausa (5). Risultati di studi controllati hanno messo in dubbio questa impostazione (6). Essi infatti non hanno mostrato in generale benefici; anzi alcuni di essi hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi coronarici soprattutto nel primo anno dopo la randomizzazione, come lo studio HERS di prevenzione secondaria (7) e lo studio WHI con la combinazione di estrogeno più progestinico (E+P) (8). E' da rilevare che questi trials erano stati impostati per comprovare i benefici della TOS in qualunque fascia d'età post-menopausale, sino ad 80 anni, con un'età media delle donne reclutate rispettivamente di 67 e di 63 anni.

Sin dalle prime pubblicazioni dei due bracci dello studio WHI, quello con E+P (8) e quello con i soli estrogeni (9), emergevano differenze circa il rischio coronarico tra le differenti fasce d'età postmenopausale. Una recente rianalisi dell'insieme dei dati da parte dei ricercatori del WHI (10) ha puntualizzato questo aspetto, evidenziando assenza di eccesso di rischio di eventi coronarici e una riduzione della mortalità totale nelle donne della fascia d'età più giovane (50-59 anni). E' stato così ipotizzato che gli estrogeni possano avere azioni differenti ed opposte, ritardando le fasi iniziali dell'aterosclerosi tramite azioni favorevoli sulla funzione endoteliale e il quadro lipidico, ma innescando eventi vascolari in presenza di lesioni avanzate, tramite meccanismi procoagulanti e infiammatori (10-12). Poiché, relativamente a questi meccanismi, vi sono sostanziali diversità tra i differenti preparati estrogenici e i vari progestogeni disponibili per la TOS, è plausibile ipotizzare, per alcuni di essi e nelle fasce d'età post-menopausale più giovani, un ancor più ridotto rischio vascolare.

Scopo di questa revisione è puntualizzare le ricadute dei diversi tipi di TOS sull'apparato CV, in relazione ai preparati e ai dosaggi impiegati.

LE TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE

Un po' di storia

La TOS sostituisce gli ormoni che sono venuti a mancare con la menopausa, eliminando gli eventuali disturbi dovuti alla carenza ormonale e contrastando le conseguenze della stessa a livello del tessuto osseo. Essa si basa su preparati estrogenici; nelle donne cui non sia stato tolto l'utero con isterectomia è indispensabile l'aggiunta del progestogeno per controbilanciare la stimolazione sulla mucosa endometriale. Sino agli inizi degli anni '90 venivano impiegati esclusivamente preparati estrogenici per via orale, gli estrogeni coniugati equini (ECE) e, soprattutto nel Nord-Europa, l'estradiolo valerato o l'estradiolo micronizzato (13). Successivamente sono comparsi i cerotti cutanei rilascianti estradiolo, cui si sono aggiunti nella seconda metà degli anni '90 i gel estrogenici, prodotti da ditte francesi e quindi ampiamente usati in Francia già nel decennio precedente (13). Nel frattempo nei Paesi anglosassoni (USA e GB) e nel Nord-Europa si è continuato a privilegiare, soprattutto per motivi di costo ma anche per maggior confidenza con quel tipo di trattamento, gli estrogeni orali, con una tendenza alla progressiva riduzione dei dosaggi (14): per gli ECE si è scesi dalle alte dosi degli anni '70-'80 (1,25 mg/die), alla dose "standard" di 0,625 mg; la dose bassa di 0,300 è sempre stata impiegata in una minoranza di casi, e più di

recente è stata proposta come dose di prima scelta; per l'estradiolo, nel corso degli anni '90 si è scesi dalla dose "standard" di 2 mg/die alle dosi di 1-0,5 mg/die. Analoga tendenza alla riduzione della dose si è verificata per la via transdermica: dalla dose "standard" di 50 µg di estradiolo si è passati progressivamente a 25 µg, e anche a meno (14).

Tra i progestogeni, sono sempre stati disponibili, oltre al medrossiprogesterone acetato (MAP), il prodotto di gran lunga più usato negli USA, e ad altri progestinici con collaterale azione androgenica (norgestrel; noretisterone) impiegati ampiamente nel Nord-Europa, anche preparati con struttura ed azione assai simile al progesterone naturale, come il didrogesterone impiegato soprattutto nell'Europa centrale e meridionale (13). A partire dalla seconda metà degli anni '90 si sono resi disponibili in Italia altri progestinici di sintesi e il progesterone naturale micronizzato, un preparato "nato" in Francia e là ampiamente usato per via orale nel decennio precedente. Al tradizionale impiego del progestogeno secondo lo schema sequenziale (aggiunta agli estrogeni per 10-14 giorni su cicli di 28-30 giorni), si è affiancato dagli inizi degli anni '90 lo schema combinato-continuativo (aggiunta quotidiana del progestogeno). I grandi studi clinici randomizzati statunitensi, dall'HERS al WHI, sono stati eseguiti appunto con la combinata-continua di ECE (alla dose "standard" di 0,625) più MAP (Tab.II).

Effetti biologici delle differenti preparazioni ormonali

Estrogeni

Le varie preparazioni estrogeniche sono accomunate da azioni dirette a livello dei tessuti, mentre si differenziano rispetto alle modificazioni di fattori proteici prodotti a livello epatico (azioni epatomediate).

Azioni dirette. Per quanto riguarda l'apparato CV le più rilevanti azioni dirette, comuni agli estrogeni orali (alle dosi correntemente usate) e a quelli somministrati per via cutanea, sono:

1. riduzione dei livelli di LDL colesterolo e dell'ossidazione o legame delle LDL (15, 16);
2. miglioramento dell'omeostasi glicidica e della sensibilità all'insulina (17);
3. azioni sull'endotelio vasale con aumento della produzione di ossido nitrico e miglioramento della "compliance" arteriolare (queste azioni sono ridotte nelle donne più anziane, in presenza di un avanzato processo aterosclerotico, per riduzione dei recettori estrogenici espressi nelle cellule e nei tessuti del sistema CV) (15, 16, 18, 19)
4. possibile regolazione del sistema delle matrici-metallo-proteinasi (MMP), quale la MMP-9, capace di degradare la matrice extracellulare della parete arteriosa (quando l'incremento della MMP-9 avviene in sede di placca aterosclerotica, esso è associato a rischio di rottura della placca) (16, 20). E' da rilevare che un aumentato livello di MMP-9 è stato osservato a seguito di terapia con ECE in un piccolo gruppo di donne coronaropatiche d'età 50-76 anni, media 66 (21) e in donne sane di età media 61 ± 8 anni (22); al contrario l'assai più ampio studio PEPI ha rilevato, con lo stesso tipo di TOS applicata in donne sane d'età 52-60, media 56, una significativa riduzione dei valori di MMP-9 (23).

Azioni epato-mediate.

La potenza epatocellulare di una preparazione estrogenica dipende dal tipo di molecola, essendo assai spiccata con l'etinilestradiolo, la componente estrogenica dei contraccettivi (non utilizzato nella TOS), e, in grado minore, con gli ECE, che contengono anche estrogeni esclusivi della cavalla gravida: la non fisiologicità delle molecole in questione ne riduce il catabolismo a livello cellulare, enfatizzando l'azione sugli epatociti (13). Ma soprattutto essa dipende dalla via di somministrazione, essendo decisamente più elevata con la sommini-

strazione orale (effetto di "primo passaggio epatico") e assai limitata, per non dire nulla, con la somministrazione cutanea di estradiolo (Tab.III)(13). Le azioni epatomediate degli estrogeni con potenziale ricaduta sull'apparato CV sono riassunte nella Tab.IV. Si tratta di azioni dose-dipendenti che interessano il quadro lipidico (con aumento del colesterolo HDL, delle VLDL e dei trigliceridi), il sistema renina-angiotensina (aumento dell'angiotensinogeno) e, di particolare rilievo, modificazioni della bilancia coagulazione/fibrinolisi in senso procoagulante: riduzione di inibitori della coagulazione quali l'antitrombina, la proteina C coagulativa e la proteina S, aumento della resistenza alla proteina C attivata; tendenza all'aumento del fattore VII, soprattutto quando concomita aumento spiccato dei trigliceridi; vi è anche incremento della capacità fibrinolitica, per riduzione del PAI-1, però non sempre in grado di contrastare l'azione pro-coagulante (13, 15, 18, 24). Un'ulteriore azione epatomeziata è l'aumento della proteina reattiva C (PRC) (25); dato che non concomitano variazioni dell'interleuchina-6 (IL-6) (23, 26, 27) è dubbio che l'aumento della PRC abbia lo stesso significato di quello non farmacologicamente indotto (23, 28, 29), anche se un'azione diretta della PRC in senso proinfiammatorio e procoagulante non può essere esclusa (30, 31). Dati definitivi circa il significato dell'infiammazione quale fattore biologico che, modulato dagli ormoni estro-progestinici, interviene sull'outcome clinico, o invece di un suo significato di puro epifenomeno, sono tuttora mancanti (25). L'aumento della PRC, peraltro, è

soprattutto rilevabile nei soggetti in cui vi sia ridotta tolleranza al glucosio e insulino-resistenza, che sviluppano aterosclerosi precoce (32). Il meccanismo che ne è alla base comprende un alterato equilibrio a favore delle citochine pro-infiammatorie (IL-6, PCR, fattore di necrosi tumorale), sostanze bioattive secrete dal tessuto adiposo centrale, in grado di modulare l'insulino-resistenza e l'aterogenesi. Le donne in postmenopausa con alterazioni del profilo di rischio metabolico rappresenterebbero una popolazione più sensibile alle potenzialità negative esercitate da alcune forme di TOS (32). Le azioni epatomediate sono assai limitate o praticamente assenti con le dosi di estradiolo cutaneo (ad es. ≤ 50 µg di estradiolo transdermico) correntemente usate nella TOS (13, 15, 18, 27, 33, 34). E' da rilevare che nello studio di Lewandowski et al (22) anche l'aumento dell'MMP-9, osservato con gli ECE orali, non è risultato nelle donne trattate con estradiolo transdermico.

Progestogeni

La maggior parte dei progestinici di sintesi, pur essendo accomunata dall'attività di protezione della mucosa endometriale, differisce dal progesterone naturale per attività e potenza biologica. La Tab.V evidenzia come, per proprietà derivanti dalla propria struttura molecolare, molti progestinici di sintesi possiedano la capacità di legarsi anche ai recettori per altri steroidi, manifestando alcuni un'attività antiandrogenica oppure androgenica, altri un'attività anti-mineralcorticoide.

Tabella II. Principali dati sulle ricadute cardiovascolari della TOS

	Tipo di studio	Prodotti in questione
Sino ai primi anni 2000	"osservazionali" (USA-Nord Europa)	Estr. Coniugati Equini (ECE) o estradiolo orali, in genere con MAP o noretisterone
Estate 2002	"randomizzato controllato" (WHI) (USA)	ECE + MAP orali (combinata continua)
Primavera 2004	"randomizzato controllato" (WHI) (USA)	ECE orali da soli (donne isterectomizzate)
2003-2007	"osservazionali" (ESTHER) (Francia)	Tutti i prodotti, compresi E. cutanei, progesterone naturale, didrogesterone e derivati del 19Nor-Progesterone

Tabella IV. Principali effetti epatocellulari della somministrazione degli estrogeni (13, 15, 18, 24)

1. Aumento di colesterolo HDL, VLDL e trigliceridi
2. Aumento dell'Angiotensinogeno
3. Variazioni dei fattori coagulativi e fibrinolitici (↓ AT III, Pr C, Pr S, APCR; ≠ fatt VII; ↓ PAI-I)
4. Aumento della proteina reattiva C (PRC)
5. Modificazioni della Bile (≠ saturazione colesterolo, ↓ acidi biliari)
6. Aumento della Sex hormone binding globulin (SHBG)
7. Riduzione dell'Insulin-like growth factor I (IGF-I); aumento dell'IGF binding protein 1 (IGFBP-I)

Tabella III. Impatto epatocellulare dei differenti preparati estrogenici e delle vie di somministrazione (13)

		Livelli emonali circolanti				Effetto di primo passaggio epatico	Potenza epatocellulare
		LDL(a)	LDL(b)	LDL(c)	LDL(d)		
Ethinodiololo	orale	↑				si	++++
	non orale	↑				no	+++
Estrogeni coniugati equini	orale		↑	↑	↑	si	+++
	non orale		↑	↑	↑	no	+
Estradiolo	orale			↑	↑	si	++
	non orale			↑	↑	no	(+)

(a) etinodiololo; (b) equina e diidroequina; (c) estrone; (d) estradiolo.

Tabella V. Attività biologica dei progestinici (15, 39)

Progestinici	androgenica	anti-androgenica	glicocorticoidale	anti mineralcorticoidale
Progesterone	-	+	(?)	+
Didrogesterone	-	+	-	+
Medrogestone	-	+	-	-
Chormidione acetato ¹	-	+	+	-
Ciprotterone acetato ¹	-	++	+	-
Medroni-progesterone-acetato ¹	+	-	+	-
Nomegestrololo acetato ²	-	+	+	-
Pronorgestone ²	-	-	+	-
Trimegestone ²	-	+	+	+
Desogestrone ²	-	+	-	++
Noretisterone ⁴	++	-	-	-
Levonorgestrel ⁴	++	-	-	-
3-cheto-desogestrel ⁴	+	-	+	-
Gestodene ⁴	+	-	-	+

¹ 17OM-derivati; ² 19-norprogesterone-der.; ³ spironolactone-der.; ⁴ 19-nortestosterone-der.



ticoide. Quest'ultima è presente soprattutto col drospirenone, un progestinico derivato dallo spironolattone e recentemente entrato in uso anche nella TOS con ricadute potenzialmente favorevoli sull'apparato cardiovascolare (35-37). L'attività androgenica - presente nei derivati del 19- nortestosterone e anche, in grado minore, nel MAP (15, 38, 39) - potrebbe contrastare alcune delle azioni epatomediate della TOS, con potenziali ricadute sfavorevoli sul quadro lipidico e sull'omeostasi glicidica e la sensibilità all'insulina (15, 32, 40-43), ma favorevoli sulla sintesi di proteine anticoagulanti (15). Al contrario, l'azione glicocorticoido-simile del MAP e di altri progestinici di sintesi potrebbe avere una ricaduta sfavorevole sul rischio trombotico, tramite un'azione favorente l'espressione del recettore per la trombina con conseguente attivazione della coagulazione estrinseca (15, 43). Anche la maggior potenza biologica di alcuni progestinici (in particolare il ciproterone acetato e i derivati del 19-norprogesterone), derivante da un'emivita assai più lunga di quella del progesterone, potrebbe avere rilievo clinico (15).

Le differenze nella struttura molecolare, nella farmacocinetica e nella potenza biologica potrebbero determinare, per alcuni progestinici, differenze anche rilevanti rispetto al progesterone nell'interazione con le due isoforme del recettore per il progesterone (PR), il PR-A e il PR-B. Queste hanno ruoli differenti: il PR-B agisce come attivatore trascrizionale, mentre il PR-A agisce come repressore non solo dell'attività del PR-B ma anche di quella dei recettori per estrogeni, androgeni e glicocorticoidi (15). Un esempio di queste differenze potrebbe essere rappresentato dal fatto che il MAP e il progesterone naturale attivano meccanismi di segnale in parte distinti nelle cellule endoteliali umane, con effetti negativi sulla funzione endoteliale associati al MAP ma non al progesterone (44, 45). Contrariamente al progesterone naturale, il MAP (40, 43) e anche i progestinici derivati dal 19-nortestosterone, a dosi relativamente elevate (41), contrastano il miglioramento del tono arteriolare determinato dagli estrogeni. Inoltre i progestinici ad elevata potenza biologica potrebbero alterare il tono venoso, facilitando la stasi e il rischio trombotico (24).

Purtroppo le differenze tra i progestogeni non vengono in genere prese in considerazione, e anche in articoli importanti (46, 47) si usa erroneamente il termine "progesterone" per riferirsi a questo o a quel progestinico.

Dati epidemiologici e clinici

Vista la più che probabile posizione-chiave delle modificazioni procoagulatorie, prenderemo innanzitutto in considerazione i dati relativi al rischio di trombosi venosa che di queste alterazioni è espressione più diretta ed evidente, soprattutto quando vi siano alterazioni protrombotiche su base genetica. E' da notare che la presenza di alterazioni protrombotiche su base genetica sembrerebbe in grado di incrementare anche il rischio coronarico e cerebrovascolare in soggetti sottoposti sia a contraccettione ormonale (48) sia a TOS (49-52).

Tromboembolismo venoso.

Un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda; embolia polmonare) è stato evidenziato da studi osservazionali riguardanti l'impiego di estrogeni orali a partire dal 1996 (53). Una meta-analisi di 12 studi (46) ha rilevato per le "current users" un rischio relativo (RR) pari a 2,14 (IC 95% 1,64-2,81). Il rischio è risultato più elevato nel primo anno di terapia (RR 3,49; 2,33-5,59) che negli anni successivi (RR 1,91; 1,18-3,52) (46). Alcuni studi hanno evidenziato che l'entità del rischio è dose-dipendente: ad es. RR 2,1 (0,4-11) con 0,300 di ECE, 3,3 (1,4-7,8) con 0,625 e 6,9 (1,5-33) con dose \geq 1,25 mg/die (54).

Un aumento del rischio di tromboembolismo venoso è stato rileva-

to anche dai trials randomizzati: nello studio WHI l' Hazard Ratio (HR) è risultato 2,11 (1,58-2,82) nel braccio ECE + MAP (55) e 1,33 (0,99-1,79) nel braccio con soli ECE (56). Anche in alcuni studi osservazionali il rischio è risultato più elevato nel corso di terapia combinata estrogeno+ progestinico (46). Potrebbe essere in causa, in tali casi, l'azione glicocorticoido-simile del MAP, che aumenterebbe la capacità recettoriale per la trombina (15).

Il riscontro clinico-epidemiologico di un'assenza del rischio trombotico con gli estrogeni cutanei - che, come abbiamo visto, sono sostanzialmente privi di azioni biologiche procoagulanti (24) - è tardato molto ad ottenersi. Anzi, a seguito della pubblicazione di tre studi "osservazionali" (57-59) che indicavano anche nella minoranza di donne trattate con gli estrogeni cutanei un rischio di trombosi venosa profonda (sia pure, nell'insieme, inferiore a quello rilevato nella maggioranza trattata con estrogeni orali), alcuni esperti, anche di recente, suggerivano che i cutanei potessero anch'essi aumentare il rischio (60). E' probabile che - come avevamo suggerito anche noi in Italia sulla base dei presupposti teorici - nei Paesi (USA e GB) da cui derivavano quegli studi si sia privilegiato l'uso degli estrogeni cutanei in donne già di per sé a maggior rischio di trombosi. E' da dire anche che, in quegli studi, i numeri dei "casi" in terapia cutanea erano veramente piccoli (61, 62). In effetti i dati recenti mostrano un quadro ben diverso. Dalla Francia (dove gli estrogeni cutanei sono stati ampiamente usati senza criteri selettivi) viene l'ampio studio multicentrico definito ESTHER, assolutamente indipendente e coordinato da epidemiologi dell'INSERM di Villejuif. I primi risultati sono stati pubblicati nel 2003 (63) ed ampliati e approfonditi in pubblicazioni successive del 2005-2007 (24, 62, 64). Nell'insieme viene evidenziato al di là di ogni dubbio che, anche in presenza di condizioni di maggior rischio, quali una predisposizione genetica (64) o l'obesità (62), il rischio di trombosi venosa profonda non viene influenzato dagli estrogeni cutanei; al contrario, le donne trattate con estrogeni orali hanno presentato un rischio aumentato di circa quattro volte, confermando così l'osservazione degli studi precedenti (Tab. VI) (62, 64).

Più di recente gli epidemiologi dello studio ESTHER hanno evidenziato assenza di rischio con impiego del progesterone naturale o dei progestinici strutturalmente vicini al progesterone o derivati dal 19-nortestosterone (24). Invece, l'impiego di progestinici derivati dal 19-norprogesterone aumenta di quattro volte il rischio, probabilmente per la troppo potente azione biologica che potrebbe favorire una stasi venosa (24) o determinare altre azioni dirette a livello della parete venosa

Tabella VI. Rischio di tromboembolismo venoso in relazione all'uso di estrogeni e ad altri fattori di rischio (Studio ESTHER) (62, 64)

	OR (95 %CI)		
	non uso	estrogeni orali	estrogeni cutanei
tutte le pazienti	1	4,3 (2,6-7,2)	1,2 (0,8-1,7)
una mutazione protrombotica	4,1 (2,3-7,4)	25,5 (6,9-95,0)	4,4 (2,0-9,9)
sovrappeso	2,7 (1,7-4,5)	10,2 (3,5-30,2)	2,9 (1,5-5,8)
obesità	4,0 (2,1-7,8)	20,6 (4,8-88,1)	5,4 (2,1-7,8)

(65); è anche da considerare che alcuni di questi progestinici hanno, similamente al MAP, azioni di tipo glicocorticoidale, con potenziale aumento della sensibilità alla trombina (15).

Eventi coronarici

Come ricordato, numerosi studi osservazionali pubblicati negli anni '80 e '90 avevano evidenziato una riduzione del rischio di eventi coronarici nelle donne trattate con la TOS. Ciò aveva portato alla raccomandazione, emessa da varie istituzioni scientifiche intorno alla metà degli anni '90, dell'impiego della TOS come prevenzione primaria, soprattutto nelle donne "a rischio", e anche come prevenzione secondaria (5). Una rigorosa meta-analisi (46), che ha preso in considerazione 21 studi osservazionali pubblicati entro il 2001 (escludendone altri 22, ritenuti meno validi), ha evidenziato nelle "current users" una riduzione dell'incidenza (RR 0,80; 0,68-0,95) e della mortalità per eventi coronarici (RR 0,62; 0,40-0,90). Tuttavia il beneficio a riguardo dell'incidenza risultava assente per gli studi caratterizzati da un rigoroso "aggiustamento" per lo stato socioeconomico, con RR pari a 0,97 (0,82-1,16) (46); ciò pone in rilievo l'importanza di "biases" sistematici che portavano a sovrastimare il beneficio (5). È di interesse comunque rilevare che nel più importante degli studi osservazionali, il Nurses' Health Study, il beneficio risultava più evidente con le dosi basse (0,300 mg/die) o medie (0,625 mg/die) di ECE (RR pari rispettivamente a 0,58 (0,37 - 0,92) e 0,54 (0,44 - 0,57)), piuttosto che con le dosi più alte ($\geq 1,25$ mg/die) (RR 0,70; 0,51 - 0,97) (66).

Come già ricordato i "trials" randomizzati controllati (RCT), volti a definire la capacità di prevenzione secondaria o primaria della TOS con estrogeni orali da soli o con l'aggiunta del MAP, hanno, nell'insieme, fornito risultati insoddisfacenti. Quanto rilevato da questi "trials" è riassunto nella Tab. VII (prime due colonne), derivata da una meta-analisi pubblicata nel 2006 (47). Si evidenzia che sia l'incidenza sia la mortalità da infarto non sono risultate sostanzialmente modificate, anche se una tendenza alla diminuzione è evidenziabile nelle donne trattate con il solo estrogeno.

È importante rilevare che nei più importanti di questi trials, ad es. nello studio WHI di prevenzione "primaria" e nello studio HERS di prevenzione secondaria, la combinazione ECE + MAP è associata ad un maggior rischio di infarto soprattutto nel primo anno di trattamento (Tab. VIII) (8, 67). Osservazione analoga è stata effettuata anche nel piccolo (225 donne) Papworth RCT di prevenzione secondaria con la dose inconsuetamente alta di 80 µg di estradiolo per via transdermica (68). Questo maggior rischio precoce ("early harm") viene spiegato con il fatto che il trattamento ormonale mette in atto modificazioni pro-trombotiche e proinfiammatorie che scatenano un evento acuto, particolarmente quando sia già presente una netta alterazione aterosclerotica coronarica (5, 10, 12, 69, 70).

È da considerare che la maggior parte dei RCT era di prevenzione secondaria, in donne anziane (età media > 60 anni) portatrici di danno coronarico (l'ERA, l'HERS, il WAVE, l'ESPRIT, il Papworth) o con pregresso ictus (il WEST) (Tab. VII) (47). Nello studio WHI di prevenzione "primaria", l'età alla randomizzazione variava tra i 50 e i 70 anni, con solo una piccola percentuale di donne al di sotto dei 55 e non più del 17% entro i 5 anni dalla menopausa (71); anche questo trial includeva quindi molte donne anziane con probabile aterosclerosi coronarica, pur in assenza di manifestazioni cliniche.

Sin dalle prime rianalisi dello studio WHI emergeva un rischio di eventi coronarici (infarto miocardico; morte da infarto) più basso nella fascia d'età postmenopausale più giovane, ad es. nelle donne d'età 50-59 trattate con gli ECE da soli (9) o in quelle entro i 10 anni dalla menopausa trattate con ECE più MAP (8). L'insieme dei dati dello studio WHI

Tabella VII. Rischio di malattia cardiovascolare in donne in postmenopausa in HRT: una meta-analisi da studi randomizzati controllati (47)

Terapia combinata	morte per infarto	infarto non fatale	ictus
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	RR (95%CI)
ERA (2000)	1,03 (0,26-4,09)	0,88 (0,35-2,22)	-
HERS (2002)	1,20 (0,85-1,69)	0,82 (0,72-1,17)	1,23 (0,89-1,69)
WAVE (2002)	1,38 (0,47-3,88)	1,02 (0,26-4,08)	2,30 (0,71-7,44)
WHI-E+P (2002)	1,00 (0,63-1,58)	1,24 (0,97-1,58)	1,29 (1,01-1,65)
Totale	1,13 (0,87-1,47)	1,06 (0,89-1,26)	1,29 (1,06-1,56)
Solo estrogeni			
WEST (2001)	0,85 (0,38-1,88)	1,17 (0,54-2,52)	1,13 (0,79-1,59)
ESPRIT (2001)	0,69 (0,40-1,19)	-	1,64 (0,80-4,49)
WHI-E (2004)	0,94 (0,65-1,35)	0,88 (0,79-1,11)	1,37 (1,08-1,74)
Totale	0,85 (0,64-1,13)	0,90 (0,72-1,13)	1,30 (1,07-1,57)
TUTTI	0,99 (0,82-1,21)	1,00 (0,88-1,14)	1,29 (1,13-1,48)

Tabella VIII. Estrogeni orali + progestinico: rischio di eventi coronarici a seconda dell'anno di follow-up

ANNO	WHI (ref 8)	HERS (ref 67)
1	1,81 (1,09-3,01)	1,52 (1,01-2,29)
2	1,34 (0,82-2,18)	1,00 (0,67-1,49)
3	1,27 (0,64-2,50)	0,87 (0,55-1,37)
4	1,25 (0,74-2,12)	0,67 (0,43-1,04)
5	1,45 (0,81-2,59)	1,06 (0,69-1,62)
6 o più	0,70 (0,42-1,14)	0,98 (0,72-1,34)

Tabella IX. Rischio cardiovascolare e mortalità per età alla randomizzazione e braccio di trattamento: studio WHI (10)

	Età alla randomizzazione		
	50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni
	braccio ECE da soli		
Eventi coronarici	0,63 (0,36-1,09)	0,94 (0,71-1,24)	1,13 (0,82-1,54)
Ictus	0,89 (0,47-1,69)	1,62 (1,15-2,27)	1,21 (0,84-1,75)
Mortalità totale	0,71 (0,46-1,11)	1,02 (0,80-1,30)	1,20 (0,93-1,55)
	braccio ECE+ MAP		
Eventi coronarici	1,29 (0,72-2,12)	1,03 (0,74-1,43)	1,48 (1,04-2,11)
Ictus	1,41 (0,75-2,65)	1,37 (0,95-1,97)	1,21 (0,82-1,78)
Mortalità totale	0,69 (0,44-1,07)	1,09 (0,83-1,44)	1,06 (0,80-1,41)

è stato rianalizzato di recente (10) e i rilievi principali sono riassunti nella Tab. IX. Nel braccio dei soli ECE il rischio di eventi coronarici e la mortalità totale tendono ad essere ridotti nelle donne di 50-59 anni alla randomizzazione e ad aumentare (in modo non significativo) solo nelle donne d'età 70-79; nel braccio ECE più MAP, nella fascia d'età 50-59 tende ad essere ridotta la mortalità totale. La possibilità che l'uso degli ECE da soli non sia di rischio ma comporti una certa protezione

nelle donne d'età 50-59 era già emersa da una analisi congiunta dei dati del trial randomizzato e del grande studio osservazionale del WHI (72). Nell'altro grande studio osservazionale, il Nurses' Health Study (66), l'inizio del trattamento con ECE da soli o con ECE più MAP entro i primi anni dalla menopausa ha mostrato un effetto protettivo con Hazard Ratios (HR) di 0,66 (0,54-0,80) e 0,72 (0,56-0,92) rispettivamente. Anche una recente metanalisi di 23 RCT, includente anche lo studio WHI e riferentesi sia agli estrogeni da soli sia alla combinazione estrogeni + progestinico, ha evidenziato per le donne entro 10 anni dalla menopausa una significativa riduzione di eventi coronarici, con Odds Ratio pari a 0,68 (0,48-0,96) vs 1,03 (0,91-1,16) nelle donne d'età più avanzata (73). Inoltre, la valutazione del tasso di eventi CV in due trials randomizzati su più di 4000 donne sane in fase postmenopausale precoce (età media 53 anni), trattate con varie dosi di ECE e MAP, non ha mostrato eventi coronarici durante il primo anno di trattamento (74). Infine, nello studio WISDOM -che impiegava ECE 0,625 mg/die più MAP e che, a seguito dei primi dati del WHI, è stato prematuramente interrotto nel 2002 dopo circa un anno di follow-up -la maggior parte degli eventi coronarici attribuibili all'"early harm" si sono presentati in donne d'età superiore ai 64 anni, molte delle quali con fattori di rischio CV (69).

L'insieme dei dati disponibili indica quindi che negli anni immediatamente seguenti la menopausa, o comunque entro i 60 anni, l'avvio di una TOS con la dose standard di estrogeni orali non incrementa il rischio coronarico, e potrebbe anzi ridurlo (soprattutto quando non venga aggiunto il MAP). Si intravedono così differenti effetti di tale tipo di terapia in dipendenza dall'età e/o dagli anni dalla menopausa: 1. ritardo dell'inizio dell'aterosclerosi nelle donne più giovani a coronarie sane; 2. effetto neutro sulla progressione di lesioni iniziali; 3. induzione di eventi clinici in caso di lesioni complicate per erosione o rottura di placche instabili, con successiva trombosi e occlusione (5, 10, 11, 70, 75). Questo schema è supportato oltre che da studi su primati (12, 76, 77), dalla mancanza di effetti favorevoli in alcuni trials angiografici in donne con coronaropatia già in atto (71, 78) e viceversa dal recente rilievo, derivante sempre dallo studio WHI, di una riduzione dei depositi di calcio coronarici nelle donne d'età 50-59 alla randomizzazione trattate con ECE per 7,4 anni in media (Tab. X)(79).

E' da rilevare che la sostanziale tranquillità nei confronti del rischio coronarico emerge da studi in cui è stata impiegata la dose standard di ECE per via orale (0,625 mg/die), certamente in grado di determinare le modificazioni procoagulanti e proinfiammatorie cui si attribuisce l'"early harm" nelle donne d'età più avanzata. Pur in assenza di importanti dati epidemiologici e clinici è plausibile ritenere che sia la somministrazione di dosi più basse di estrogeni orali (14, 66, 80, 81) sia, in particolare, l'impiego di estradiolo per via cutanea, sostanzialmente privo (alle dosi correntemente impiegate) degli effetti biologici causa dell'"early harm", comportino, per quanto riguarda il rischio coronarico, una situazione ancora più favorevole. E' da rilevare che cominciano a comparire dati epidemiologici attestanti una favorevole azione dell'estradiolo transdermico nei confronti del rischio di eventi coronarici. Due studi osservazionali, nei quali il transdermico era impiegato in meno del 20% dei soggetti, non avevano osservato sostanziali differenze tra gli estrogeni orali e il transdermico (82, 83); invece un ampio studio osservazionale effettuato in Lombardia, dove il 90% impiegava il transdermico, ha constatato delle differenze: nessuna sostanziale modificazione del rischio con entrambi i tipi di trattamento nei primi due anni di terapia; OR per eventi CV in genere e per eventi coronarici a più di 3 anni di trattamento, pari rispettivamente a 0,53 (0,34-0,82) e a 0,59 (0,33-1,05) per l'estradiolo transdermico e a 1,15 (0,47-2,79) e a 1,80 (0,66-4,88) per gli estrogeni orali (84).

Ugualmente importante potrebbe essere la scelta del progestogeno, visto che il tipo e il dosaggio del progestinico impiegato nei RCT incrementa evidentemente il rischio coagulatorio (15, 43), contrariamente ad altri progestinici di sintesi e al progesterone (24). Tuttavia dati clinici o epidemiologici a conferma della loro sicurezza riguardo gli eventi coronarici sono attualmente mancanti.

Patologia cerebrovascolare

Per quanto riguarda l'ictus, dagli studi osservazionali si ricavano dati discordanti. Tuttavia già una rigorosa meta-analisi di 9 studi osservazionali ben impostati e pubblicati entro il 2001, ha rilevato un aumento del rischio di ictus ischemico (tromboembolico) con RR pari a 1,20 (1,01-1,40), non di ictus emorragico (46).

Una successiva meta-analisi di 28 studi (comprendente anche i RCT del WHI) ha anch'essa evidenziato un aumento del rischio per l'ictus ischemico (HR 1,29; 1,06-1,56) e non per l'ictus emorragico (HR 1,07; 0,65-1,75) o per il TIA (HR 1,02; 0,78-1,37) (85). In questa meta-analisi l'impiego di estrogeni senza progestinico presentava un aumento più ridotto e non significativo (HR 1,21, 0,87-1,67, vs HR 1,32, 1,09-1,60 con l'uso del progestinico) e l'impiego dell'estradiolo risultava meno a rischio che non l'impiego degli ECE (HR 1,17, 0,82-1,68, vs HR 1,30, 1,10-1,54) (85).

Tabella X. Score di depositi di calcio coronarici in donne di età 50-59 anni inserite nello studio WHI, braccio estrogeni (ECE) da soli / placebo

Studio WHI: braccio estrogeni (ECE) da soli / Placebo				
1064 donne: età 50-59 anni alla randomizzazione, valutate dopo 7,4 anni in media di trattamento e a 1,3 anni dalla fine della terapia (ref 79)				
Score di depositi di calcio coronarici	ECE n°donne	placebo n°donne	OR (95%CI)	p
<i>Intention-to-treat analisi</i>				
<10: calcificazioni assenti/minime	348	302	1	
10-100: calcificazioni medie	100	106	0,82	
100-300: calcificazioni moderate	48	61	0,72	
> 300: calcificazioni estese	41	58	0,58	0,03
<i>Donne aderenti > 80%</i>				
<10: calcificazioni assenti/minime	262	191	1	
10-100: calcificazioni medie	71	78	0,67	
100-300: calcificazioni moderate	29	45	0,43	
> 300: calcificazioni estese	25	38	0,29	0,004

Tabella XI. Hazard ratios (95% IC) con HRT a base di estrogeni transdermici o orali sul rischio di accidenti cerebrovascolari (Lombardia, 1998-2003) (84)

	Età alla randomizzazione		
	50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni
braccio ECE da soli			
Eventi coronarici	0,63 (0,36-1,09)	0,94 (0,71-1,24)	1,13 (0,82-1,54)
Ictus	0,89 (0,47-1,69)	1,62 (1,15-2,27)	1,21 (0,84-1,75)
Mortalità totale	0,71 (0,46-1,11)	1,02 (0,80-1,30)	1,20 (0,93-1,55)
braccio ECE+ MAP			
Eventi coronarici	1,29 (0,72-2,12)	1,03 (0,74-1,43)	1,48 (1,04-2,11)
Ictus	1,41 (0,75-2,65)	1,37 (0,95-1,97)	1,21 (0,82-1,78)
Mortalità totale	0,69 (0,44-1,07)	1,09 (0,83-1,44)	1,06 (0,80-1,41)



Più di recente sono stati pubblicati altri grandi studi epidemiologici. Nelle due coorti osservazionali del WHI, quella con ECE più MAP (53.054 donne) (86) e quella con ECE da soli (38.313 donne) (72) non è stato rilevato un aumento del rischio di ictus, con HR rispettivamente pari a 0,86 (0,7-1,07) e 1,01 (0,87-1,18). Invece in un'ampia coorte inglese (158.031 donne d'età 50-69 anni) si è rilevato un aumento significativo dei TIA (HR 1,48; 1,17-1,87) e un aumento non significativo dell'ictus (HR 1,21; 0,76-1,93 per l'emorragico; HR 1,21; 0,78-1,58 per l'ischemico) (87).

La Tab. VII (ultima colonna) riassume i dati rilevati nei RCT riabilitati nella recente meta-analisi di Magliano et al (47). Sia nei RCT di prevenzione secondaria in coronaropatiche (ERA, HERS, WAVE, ESPRIT) o in donne con pregresso ictus o TIA (WEST), sia nei RCT dello studio WHI si è rilevato un aumento del rischio di ictus ischemico, che nell'insieme è risultato significativo sia con l'uso della terapia combinata-continua con estrogeni orali più progestinico (RR 1,29; 1,06-1,56) sia con gli estrogeni orali da soli (RR 1,30; 1,07-1,57). Nello studio WEST, in donne con pregresso ictus o TIA, l'impiego dell'estradiolo orale 1 mg/die non ha mostrato la protezione che lo studio stesso intendeva dimostrare bensì un aumento del rischio nei primi 6 mesi dopo la randomizzazione e un aumento di quasi tre volte di morte da ictus (RR 2,9; 0,9-9,0) (88). Invece nei RCT dello studio WHI non è stato rilevato un aumento significativo della mortalità (89, 90). Nel RCT dello studio WISDOM, interrotto dopo circa un anno di follow-up, non è stato rilevato un maggior rischio di eventi cerebrovascolari (HR 0,73; 0,37-1,46) (69).

La meta-analisi dei RCT pubblicati entro il 2005 non ha evidenziato differenze nel rischio di ictus in relazione all'età dei soggetti (RR 1,35, 1,14-1,60 nelle donne < 65 anni; RR 1,20, 0,95-1,51 in quelle d'età ≥65 anni) (47). Tuttavia nel braccio con ECE da soli dello studio WHI il rischio di ictus non è risultato aumentato nelle donne di 50-59 anni alla randomizzazione (Tab.IX) (10).

Come già evidenziato, tutti i dati derivanti dai RCT e la più gran parte di quelli derivanti dagli studi osservazionali si riferiscono all'impiego di estrogeni orali alle dosi standard (ECE 0,625 mg; estradiolo 1-2 mg). I dati relativi a dosi più basse sono limitati e derivano da studi osservazionali; tuttavia essi suggeriscono un rischio ridotto (66, 87): ad es. nel Nurses' Health Study, RR 0,54 (0,28-1,06) con ECE 0,300 vs RR 1,35 (1,08-1,68) con ECE 0,625 e RR 1,63 (1,18-2,26) con ECE ≥ 1,25 (66).

L'estradiolo transdermico è praticamente privo dei meccanismi epatomeciati potenzialmente in grado di favorire la patologia cerebrovascolare (in particolare le azioni protrombotica e proinfiammatoria, ma anche l'aumento dell'angiotensinogeno) cosicché potrebbe ipotizzarsi un rischio inferiore. I primi dati clinici ed epidemiologici al riguardo sembrano confermare questa possibilità: nell'ampio studio osservazionale effettuato in Lombardia il rischio di incidenti cerebrovascolari è risultato ridursi significativamente con il protrarsi del trattamento per via transdermica, con OR al 3° anno e a più di 3 anni pari, rispettivamente, a 0,50 (0,29-0,87) e a 0,39 (0,18-0,82) contro 0,73 (0,18-2,93) e 0,54 (0,08-3,86) con gli estrogeni orali (84) (Tab. XI).

Riguardo ai progestogeni, l'impiego di prodotti come il progesterone naturale o il diidrogesterone potrebbe essere di vantaggio rispetto all'impiego dei progestinici, dotati di assai maggiore potenza biologica e anche (alcuni) di azione procoagulante, correntemente impiegati nei RCT e nei Paesi da cui ci giunge la maggior parte degli studi osservazionali. Mancano, tuttavia, dati epidemiologici e clinici che documentino tale possibile differenza rispetto agli eventi cerebrovascolari, contrariamente a quanto evidenziato per le tromboembolie venose (24).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La terapia ormonale è preziosa, e spesso insostituibile, per contrastare i disturbi vasomotori e i problemi sessuologici che alterano la qualità della vita di molte donne negli anni postmenopausali; inoltre essa è di prima scelta nelle donne con osteopenia o osteoporosi che presentino anche i disturbi suddetti (91). Con queste indicazioni la TOS è impiegata pressoché esclusivamente al di sotto dei 60 anni. I dati derivanti dai "trials" clinici randomizzati e dagli studi epidemiologici osservazionali indicano, con sostanziale coerenza, che in tale fascia d'età e in soggetti sani l'impiego di dosi "standard" di estrogeni orali (ECE 0,625 mg; estradiolo 1-2 mg), soprattutto in assenza di progestinico, comporta un rischio vascolare assai ridotto, rappresentato fondamentalmente da un aumento modesto (ma più rilevante quando vi siano mutazioni protrombotiche) delle trombosi venose (6), oltre ad aumenti poco significativi di eventi coronarici e cerebrovascolari quando si impieghi anche il MAP (10). Una serie di evidenze sperimentali (12, 77) e dati clinici recenti derivanti dallo studio WHI (79) suggeriscono anzi, in questa fascia d'età, una riduzione dell'aterogenesi, probabilmente per le azioni favorevoli sull'endotelio, il quadro lipidico e l'omeostasi glicidica (12). Invece, nelle donne più anziane o portatrici di patologie vascolari, e soprattutto quando sia aggiunto il progestinico, è rilevabile un incremento di eventi coronarici e di ictus ischemico, particolarmente nel primo anno di trattamento ("early harm"). Ciò è attribuibile al deleterio effetto sulle placche ateromasiche delle modificazioni proinfiammatorie e soprattutto procoagulanti che le dosi "standard" di estrogeni orali, per le loro azioni epatomeciate (enfattizzate dal "primo passaggio epatico"), indubbiamente comportano (5, 10, 11, 12, 69).

E' possibile che, nelle donne relativamente giovani e sane, alcune forme di TOS possano essere applicate con ancora più favorevoli ricadute sull'apparato CV. Dosi più basse di estrogeni orali — comunque in grado di contrastare i problemi legati alla menopausa (14) e anche di mantenere azioni potenzialmente favorevoli sui vasi sanguigni (80) — potrebbero comportare ancor meno rischi, come suggerito dai limitati dati osservazionali circa le trombosi venose (54) e l'ictus (66). Ancor più favorevole potrebbe essere l'impiego dell'estradiolo per via cutanea che, alle dosi correntemente usate (≤ 50 µg), è sostanzialmente privo delle azioni epatocellulari che determinano le modificazioni proinfiammatorie e procoagulanti e l'aumento dell'angiotensinogeno (13, 15, 18, 27, 34). Sono già disponibili importanti dati osservazionali provenienti soprattutto dalla Francia, dove l'estradiolo cutaneo è stato usato ampiamente, in cui il rischio di trombosi venosa non è risultato influenzato nemmeno nelle donne portatrici di mutazioni protrombotiche (studio ESTHER) (64). Più limitati sono i dati relativi alle conseguenze dell'uso dell'estradiolo transdermico sul rischio di patologie aterotrombotiche arteriose, coronariche e cerebrovascolari. E' tuttavia plausibile che anche questo risulti ridotto - com'è suggerito dai primi rilievi derivanti da studi osservazionali (84) - visto che l'azione sfavorevole degli estrogeni orali sull'albero arterioso risulta enfatizzata dalla presenza di mutazioni protrombotiche (48-52). Anche la scelta del progestogeno, da abbinare all'estrogeno nelle donne non isterectomizzate ma anche nelle isterectomizzate con storia di endometriosi o con ovaie residue, per contrastare il rischio di carcinoma ovarico (92, 93) appare importante. Infatti sia il MAP sia altri progestinici non progesterone-derivati, per peculiarità della struttura molecolare e dell'attività e potenza biologica, si differenziano dal progesterone per una serie di azioni (diversificate a seconda del preparato) che sono potenzialmente sfavorevoli a vari livelli: endotelio e tono vasale, quadro lipidico, omeostasi glicidica, coagulazione (32, 40-45). I risultati dei "trials" clinici randomizzati evidenziano l'importanza di tali effetti, soprattutto relativamente al MAP alle dosi "standard" (10, 46). Per quanto riguarda,

invece, il progesterone e i progestinici progesterone-derivati, sono disponibili i dati dello studio ESTHER che ne documentano la neutralità nei confronti del rischio di trombosi venosa (24); mancano ancora, tuttavia, dati sul rischio coronarico e cerebrovascolare. E' da rilevare per quanto concerne l'altra grande preoccupazione nutrita da medici e pazienti nei confronti della TOS, vale a dire il rischio di cancro mammario che questi progestogeni, contrariamente a molti progestinici di sintesi, non sembrano comportare un aumento del rischio stesso (94-96).

Quando si scelgano i preparati adeguati, la TOS può quindi essere proposta con serenità alle donne sane d'età inferiore ai 60 anni, con problemi tali da giustificare l'impiego. E' anche plausibile che nel futuro si documenti, con questi tipi di TOS, una capacità di prevenzione nei confronti delle patologie CV. Per il momento, tuttavia, la prevenzione CV non può essere proposta come unica indicazione alla terapia nemmeno nelle donne relativamente giovani e sane, mentre l'età avanzata e la presenza di patologie CV rappresentano una controindicazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Modena MG Il cuore delle donne. Documento a cura del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 3-27
2. Tanko' LB, Bruun JM, Alexandersen P, et al. Novel association between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity. *Circulation* 2004; 110: 2246-52
3. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3863-70
4. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol* 2005; 4: 743-53
5. Rossouw JE. Implications of recent clinical trials of postmenopausal hormone therapy for management of cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089: 444-53
6. Battaggia A, Michieli R. Terapia ormonale sostitutiva in menopausa. *Critical Appraisal. SIMG* 2007; 11-23
7. Hulley S, Grady D, Bush 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: 605-13
8. Manson JE, Hsia E, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34
9. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65
10. Rossouw J, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-67
11. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 506-10
12. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373-84
13. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, Peris C. Long-term hormone replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993; 18: 21-46
14. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007; 57: 81-4
15. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestins: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (suppl 1): S3-S63
16. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-53
17. Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 2005; 48: 2213-20
18. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, et al. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 2006; 27: 575-605
19. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recently postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric* 2006; 9: 452-8
20. Karas R, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8-12
21. Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1797-802
22. Lewandowski KC, Komarowski J, Mikhalidis DP, et al. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3123-30
23. Hu P, Greendale GA, Palla SL, et al. The effect of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis* 2006; 185: 347-52
24. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5
25. Stork S, van dWer, Schouw YT, Grobbee DE, Bots ML. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metabol.* 2004; 15: 66-72
26. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA*, 2002; 288: 980-7
27. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric* 2005; 8: 317-26

28. Miller AP, Chen YF, Xing D, Feng W, Oparil S. Hormone replacement therapy and inflammation. *Hypertension* 2003;42(part2): 657-63
29. Reuben DB, Palla SL, Hu P, et al. Progestins affect mechanism of estrogen-induced C-reactive protein stimulation. *Am J Med* 2006; 119: 167.e1-167.e8
30. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113:2128-34
31. Verma S, Devaraj S, Jialal I. C-Reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006; 113: 2135-51
32. Tankó LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. *Climacteric* 2006; 9: 169-80
33. Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Differing effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2003; 92: 212-4
34. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in post-menopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Tromb Haemost* 2007; 97: 558-65
35. Sitruk-Ware R, Husmann F, Thijssen JH, et al. Role of progestins with partial antiandrogenic effects. *Climacteric* 2004; 7: 238-54
36. Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. *Drugs Aging* 2007; 24: 453-66
37. Motivala A, Pitt B. Drospirenone for oral contraception and hormone replacement therapy: are its cardiovascular risks and benefits the same as other progestogens? *Drugs* 2007; 67: 647-65
38. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98 (S1A): 104-10
39. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46: S7-S16
40. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. A critical review. *J Reprod Med* 1999; 44: 180-4
41. Rosano GMC, Mercuro G, Vitale C, Rossini P, Galetta P, Fini M. How progestins influence the cardiovascular effect of hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 9-17
42. Stevenson JC. The metabolic basis for the effects of HRT on coronary heart disease. *Endocrine* 2004; 24: 239-43
43. Kuhl H, Stevenson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits – an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303-17
44. Otsuki M, Saito H, Xu X, et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 243-8
45. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology* 2004; 145: 5745-56
46. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872-81
47. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5-14
48. Slooter AJC, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, Vand Der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Tromb Haemost* 2005; 3: 1213-7
49. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 906-13
50. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RB, Sieve-Smith L, Lang JE. Estrogen replacement therapy, thrombophilia, and atherothrombosis. *Metabolism* 2002; 51: 724-32
51. Braunstein JB, Kershner DW, Bary P, et al. Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women. *Chest* 2002; 121: 906-20
52. Andreassi MG, Botto N, Maffèi S. Factor V Leiden, prothrombin G20210A substitution and hormone therapy: indications for molecular screening. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 514-21
53. Schaudig K, Thomssen C. Hormonal therapy with patch or pill: how much does it matter? *Tromb Haemost* 2007; 97: 503-4
54. Jick H, Derby LE, Myers MW et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3
55. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80
56. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80
57. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80
58. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Castellsague-Pique J, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800
59. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387-90
60. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis (reply to a letter). *JAMA* 2005; 293: 1322-3
61. Douketis J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 395-400
62. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Tromb Haemost* 2006; 4: 1259-65
63. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thrombo-Embolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32
64. Straczek C, Oger E, Beau Yon de Jonage M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500

65. Kluff C. Effects of hormone treatment on hemostasis variables. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 32-7
66. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41
67. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogens/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57
68. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62
69. Vickers M, MacLennan A, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239-50
70. Manson JE, Bassuk SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease: why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 511-7
71. Lobo RA. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 21-6
72. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on post menopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 589-99
73. Salpeter Sr, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6
74. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-4
75. Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone replacement therapy and atherosclerosis in postmenopausal women: does aging limit therapeutic benefits? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1669-72
76. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19
77. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT-lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64-74
78. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause* 2007; 14: 562-6
79. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602
80. Mercurio G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GMC. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiol* 2003; 89: 257-65
81. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13-24
82. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Circulation* 2000; 101: 2572-8
83. De Vries CS, Bromley SE, Farmer RDT. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas* 2006; 53: 343-50
84. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24
85. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342-5
86. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 404-14
87. Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, et al. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006; 13: 1-7
88. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9
89. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84
90. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425-34
91. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005; 366: 409-21
92. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 453-63
93. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G, Million Women Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10
94. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-54
95. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 95-108
96. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risk for breast cancer with different hormone replacement therapies. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 107: 103-11