

Menopausa precoce e rischio cardiovascolare

Marco Gambacciani

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia a Interesse Oncologico
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Introduzione

Nelle donne in menopausa la riduzione degli estrogeni endogeni aumenta la probabilità di eventi attraverso alterazioni nei meccanismi che regolano componenti metaboliche lipidiche e glucidiche, e di risposta vascolare. Esistono chiare evidenze che i **fattori di rischio per la patologia cardiovascolare aumentano in menopausa**.

In conseguenza alla **carenza estrogenica** il profilo lipidico della donna in menopausa è caratterizzato da modificazioni in **senso aterogenetico**, con un aumento dei livelli di colesterolo totale, LDL e trigliceridi.

Si ha inoltre un **aumento del peso corporeo** e della **massa grassa** con una distribuzione del grasso di tipo androide, che porta a una **riduzione della sensibilità all'insulina**, in un quadro dismetabolico collegato anche all'**aumento di rischio di diabete**.

In perimenopausa si hanno anche significative modificazioni della pressione arteriosa, con un aumento della prevalenza dell'**ipertensione**.

Nelle donne con insufficienza ovarica prematura (spontanea o iatrogena), allo stato di ipoestrogenismo consegue, oltre all'insorgenza della sintomatologia clinica spesso imponente e con importanti ripercussioni sulla qualità di vita, un quadro metabolico che espone a un aumentato rischio di osteopenia e osteoporosi, e di patologia cardiovascolare.

Effetti della menopausa precoce sul rischio cardiovascolare

Studi preclinici dimostrano come un **ipoestrogenismo precoce** possa determinare:

- una più precoce e maggiore **progressione dei processi arteriosclerotici**;
- effetti negativi sul **metabolismo glicidico e lipidico**;
- un aumentato rischio di **sindrome metabolica e di stroke ischemico**.

Nella **Premature Ovarian Insufficiency (POI)** si ha un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, e in particolare di patologia coronarica, scompenso cardiaco, stroke ischemico e morte prematura. Il **rischio di eventi cardiovascolari raddoppia** e in maniera direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa. La selezione delle pazienti e il momento di inizio della terapia ormonale sono essenziali nel determinismo delle azioni degli ormoni sul sistema cardiovascolare, e possono spiegare i risultati apparentemente contrastanti apparsi in Letteratura.

Effetti della terapia ormonale sostitutiva sul rischio cardiovascolare

La terapia ormonale riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la distribuzione del grasso corporeo e la sindrome metabolica. La maggior parte degli studi, sia osservazionali che randomizzati, evidenzia i potenziali benefici della terapia ormonale **nel ridurre il rischio di malattia coronarica, la mortalità cardiaca e la mortalità totale**, se iniziata in donne con sintomatologia climaterica, altrimenti sane, senza malattie cardiovascolari, al di sotto dei 60 anni o **entro i 10 anni dall'inizio della menopausa** (concetto riferito come finestra di opportunità, "window of opportunity").

La terapia ormonale iniziata **nella donna oltre i 65 anni e nelle donne con patologie cardiovascolari preesistenti** può determinare un aumento del rischio cardiovascolare. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni deve essere il risultato di un'analisi complessiva rischi-benefici, adattando il dosaggio e la via di somministrazione. La dose dovrebbe essere proporzionalmente ridotta con l'avanzare dell'età, passando progressivamente dai dosaggi standard adatti all'età perimenopausale a dosaggi minori. Inoltre, per compensare l'effetto dell'età sul rischio trombotico, **dopo i 65 anni sarebbe opportuno privilegiare la somministrazione transdermica di estrogeni**.

La terapia con **soli estrogeni** sembra avere un effetto più favorevole rispetto alla terapia estroprogestinica. Il progesterone naturale e alcuni progestinici, come il drospirenone con proprietà antimineralcortidoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare rispetto ad altri progestinici di sintesi. Il **rischio di tromboembolismo venoso** durante la terapia ormonale sostitutiva è **correlato con l'età (è minimo sino ai 60 anni) e il BMI**, e in particolare è più alto nei primi 6-12 mesi di terapia ormonale.

Studi osservazionali hanno ripetutamente dimostrato che la **terapia estrogenica transdermica sembra eliminare il rischio tromboembolico associato con la terapia orale**. L'impatto del rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico utilizzato.

Il **rischio di ictus** è correlato con l'età. L'incremento del rischio per ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di **1 caso in più/1000 donne l'anno**, il che per definizione è un evento raro. Comunque il rischio non risulta aumentato nel gruppo di donne normotese di età tra i 50 e i 59 anni. La terapia ormonale può aumentare il rischio di ictus se iniziata **dopo i 60 anni**. Studi osservazionali hanno ripetutamente dimostrato che la **terapia estrogenica transdermica sembra eliminare il rischio di ictus associato con la terapia orale**. I dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono incoraggianti. Lo screening per trombofilia prima della somministrazione della terapia sostitutiva non è indicato. Screening selettivi possono essere indicati sulla base della storia personale e familiare.

Conclusioni

La menopausa, soprattutto se precoce, anticipa e aggrava le conseguenze della carenza estrogenica sul sistema cardiovascolare.

La terapia ormonale sostitutiva, quando oncologicamente appropriata, **riduce significativamente le complicanze cardiovascolari**, tanto più se iniziata subito dopo la menopausa e quindi all'interno dell'età che ne massimizza i benefici (**window of opportunity**).

La terapia transdermica è più adeguata per limitare l'impatto metabolico e ridurre il minimo incremento di rischio trombotico legato alla via orale.

Bibliografia di riferimento

- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008; 336: 1227 – 31.
- Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):2028-40
- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013a Apr;16(2):203-4
- de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013b Jun;16(3):316-37. doi: 10.3109/13697137.2013.795683
- Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol*. 2000;151:584-93.
- Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766-77
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanicolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3907-13.
- Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber LJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17 beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2000; 95(5):726-31.
- North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 Mar;19(3):257-71.
- Rahman I, Åkesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause*. 2015 Jan;22(1):12-6
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Jun 3;340:c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16:15-23
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:821-8
- Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*. 2012;19:272-7.
- Roeters van Lennep JE, Heida KY2, Bots ML3, Hoek A4; on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Oct 20. pii: 2047487314556004.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoen SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M,

- Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1-s66. doi: 10.1210/jc.2009-2509. Epub 2010 Jun 21.
- Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014 Oct;21(10):1038-62
 - Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65:161-6
 - Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis.* 1999;142:415-23.

Alessandra Graiottin

(a cura di)

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

**MENOPAUSA
PRECOCE:
dal dolore alla salute**

MILANO - 27 MARZO 2015

CORSO ECM

**Fondazione Alessandra Graiottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraiottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	Introduzione e obiettivi del corso <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
09.00 - 09.30	Lettura inaugurale La menopausa precoce nell'adolescente <i>Vincenzina Bruni (Firenze)</i>
09.30 - 11.00	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA <i>Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni</i>
09.30 - 09.50	Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.50 - 10.10	Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile <i>Giovanni Biggio (Cagliari)</i>
10.10 - 10.30	Menopausa precoce, insomnia, ansia e depressione <i>Claudio Mencacci (Milano)</i>
10.30 - 11.00	Discussione
11.00 - 11.30	Coffee break
11.30 - 12.30	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ <i>Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu</i>
11.30 - 11.50	Menopausa precoce e salute vulvovaginale <i>Filippo Murina (Milano)</i>
11.50 - 12.10	Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione <i>Eleonora Porcu (Bologna)</i>
12.10 - 12.30	Discussione
12.30 - 13.45	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE <i>Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina</i>
12.30 - 12.50	Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche <i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i>
12.50 - 13.10	Menopausa precoce e artrosi aggressiva <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
13.10 - 13.30	Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
13.30 - 13.45	Discussione
13.45 - 14.30	Lunch

14.30 - 16.10	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI <i>Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini</i>
14.30 - 14.50	Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce <i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i>
14.50 - 15.10	Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche <i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i>
15.10 - 15.30	Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare <i>Marco Gambacciani (Pisa)</i>
15.30 - 15.50	Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio) <i>Daniele Grassi (Modena)</i>
15.50 - 16.10	Discussione
16.10 - 16.30	Coffee break
16.30 - 18.30	SIMPOSIO: MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE <i>Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini</i>
16.30 - 16.50	Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché <i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i>
16.50 - 17.10	DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce <i>Tommaso Simoncini (Pisa)</i>
17.10 - 17.30	Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia <i>Chiara Micheletti (Milano)</i>
17.30 - 17.45	Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna <i>Claudio Gustavino (Genova)</i>
17.45 - 18.00	Ruolo degli integratori in post menopausa precoce <i>Dania Gambini (Milano)</i>
18.00 - 18.30	Discussione
18.30	Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

La menopausa precoce nell'adolescente	pag. 05
Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non	pag. 09
Steroidi e neurobiologia del cervello femminile	pag. 17
Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno	pag. 19
Menopausa precoce e salute vulvovaginale	pag. 23
Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche	pag. 29
Menopausa precoce e artrosi aggressiva	pag. 37
Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo	pag. 47
Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce	pag. 55
Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche	pag. 65
Menopausa precoce e rischio cardiovascolare	pag. 73
Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio	pag. 77
Estropiogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	pag. 85
DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce	pag. 87
Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce	pag. 93
Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna	pag. 101
Ruolo degli integratori in post menopausa precoce	pag. 107