

HRT e peso corporeo

Massaro G., Gargano V., Santoro R., Fabozzi A.M., De Rosa N., Di Carlo C.
DIPARTIMENTO DI SCIENZE OSTETRICO GINECOLOGICHE, UROLOGICHE E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

PESO CORPOREO E MENOPAUSA

Le variazioni ormonali che si verificano nel passaggio dal periodo fertile a quello peri e postmenopausale^{1,2}, si associano a variazioni del peso corporeo, della composizione corporea e della distribuzione del tessuto adiposo, a loro volta correlate ad un incremento della morbilità e della mortalità per patologie quali il diabete, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi e le patologie tumorali. In particolare l'ipoestrogenismo postmenopausale determina una serie di alterazioni metaboliche che si associano ad un incremento del rischio di patologia cardiovascolare che, in età perimenopausale, cresce fino ad equipararsi a quello dell'uomo e addirittura a superarlo nelle età più avanzate.

Le modificazioni del peso corporeo dopo la menopausa rappresentano ancora oggi un problema ampiamente dibattuto, nonostante la mole di studi presenti in letteratura. Infatti, mentre alcuni studi non hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra indice di massa corporea (IMC) e stato menopausale^{3,4,6}, dai risultati di numerosi studi osservazionali si rileva che le donne in postmenopausa presentano un peso corporeo significativamente superiore rispetto alle donne in premenopausa.⁵⁻⁸ (Tabella 1).

Ley et al.⁵, ad esempio, hanno valutato le differenze nella composizione corporea in base al sesso e allo stato pre e

postmenopausale, evidenziando un incremento statisticamente significativo dell'IMC nelle donne in postmenopausa. In accordo con questi dati uno studio condotto dal nostro gruppo ha dimostrato che l'ipoestrogenismo indotto dall'ovariectomia bilaterale determina un lieve incremento dell'IMC nei 6 mesi immediatamente successivi all'intervento chirurgico nelle donne non trattate con terapia ormonale sostitutiva (TOS)⁹.

Al contrario Davies et al.⁶ esaminando retrospettivamente due coorti di donne reclutate per studi sul metabolismo osseo, hanno riscontrato che il peso corporeo in queste donne non era influenzato dalla cessazione della funzione ovarica o dalla TOS, ipotizzando quindi che più fattori possono influenzare il peso corporeo, quali fattori biologici, ambientali e di stili di vita.

La discordanza tra i risultati dei vari studi può essere spiegata proprio sulla base della considerazione che il peso corporeo è determinato ed influenzato da numerosi fattori, per cui di per sé non rispecchia adeguatamente le variazioni della composizione corporea che si verificano già nel corso della transizione menopausale e, successivamente, negli anni della postmenopausa. Sembra, invece, ampiamente dimostrato da diversi studi che durante la menopausa si verifica un cambiamento della distribuzione del grasso corporeo verso un modello di tipo "androide", concentrato cioè al tronco (Fig 1), associato ad un incremento generalizzato della massa grassa e ad una riduzione

IMC (INDICE DI MASSA CORPOREA) E TOS (TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA).

Ley et al. (1992) Studio longitudinale su 131 donne in pre e post- menopausa.	IMC donne in pre-menopausa (n° 61) 22,1±2,2	IMC donne in post-menopausa (n° 70) 23,5±2,2	
Gambacciani et al. (1997) Studio longitudinale condotto su 27 donne in post menopausa.	IMC controlli (n=12) T.0: 24,6±0,6 T.12 mesi: 25,5±5,3	IMC TOS (n= 15) 24,4±0,5 24,5±0,6	
Tommaselli et al. (2003) Studio longitudinale condotto su 56 donne ovariectomizzate bilateralmente.	IMC controlli (n°19) T.0: 24,1±6,7 T.180gg: 26,2±7,2	IMC Estradiolo (n°18) 23,4±4,4 24,5±6,1	IMC Raloxifene (n°19) 25,7±5,5 25±4,5
Di Carlo et al. (2004) Studio prospettico longitudinale condotto su 44 donne in post menopausa.	IMC controlli (n°22) T.0: 26,7±4,7 T.12mesi: 26,8±4,5	IMC TOS (n°22) 25,7±3,5 25,8±2,4	
Emine et al. (2007) Studio prospettico comparativo condotto su 97 donne in post menopausa.	IMC controlli (n° 34) T.0: 25,6 T.6mesi: 26,6	IMC TOS (n° 31) 26,2 26,5	IMC Tibolone (n°32) 25,9 26,3

della massa magra^{10, 11, 12}. Infatti studi che hanno utilizzato il rapporto vita-fianchi come indice indiretto della distribuzione del grasso corporeo in pre e postmenopausa, hanno dimostrato che tale rapporto è significativamente aumentato nelle donne in postmenopausa, anche dopo correzione per età¹³⁻¹⁶.

Le metodiche utilizzate per valutare in maniera diretta la distribuzione del grasso corporeo sono invece l'assorbimetria

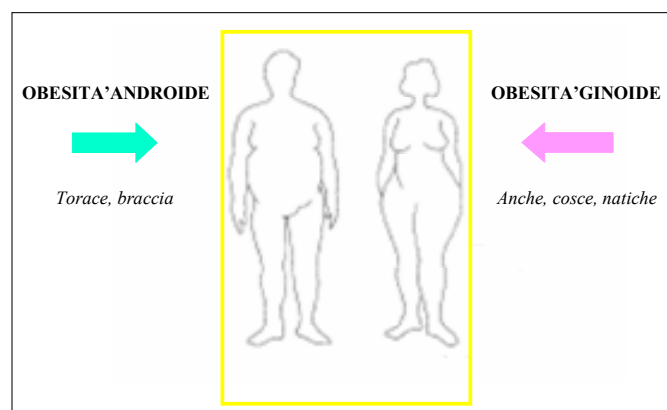


Fig. 1 Differenze nella distribuzione del grasso corporeo tra i due sessi

raggi x a doppia energia (DEXA), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RMN). La tecnica DEXA tuttavia, a differenza della TC e della RMN, ha il limite di non distinguere tra grasso sottocutaneo e grasso viscerale. Svendens et al. hanno dimostrato che la massa grassa intraddominale misurata con TC può essere predetta dalla combinazione della DEXA e dei parametri antropometrici¹⁷.

Ley et al., utilizzando la tecnica DEXA per valutare la distribuzione del grasso corporeo, hanno riscontrato che le donne in postmenopausa presentano una massa grassa totale e una distribuzione del grasso di tipo androide in percentuale significativamente superiore alle donne in premenopausa, anche dopo aver corretto variabili confondenti come altezza, IMC o età⁵.

Toth et al. utilizzando la TC e la RMN hanno dimostrato che il periodo perimenopausale è associato ad un incremento preferenziale del grasso intraaddominale anche dopo correzione per età e massa grassa totale¹⁸.

Anche Gambacciani et al., valutando con tecnica DEXA 12 donne in post-menopausa, hanno dimostrato che la massa grassa totale e la percentuale di massa grassa totale a un anno dall'inizio dello studio si incrementa significativamente nelle donne non trattate con TOS. In particolare in tali pazienti la massa grassa risulta significativamente aumentata a livello del tronco e delle braccia⁷. Allo stesso modo Gennazzani e Gambacciani hanno valutato 2175 donne in pre-, peri- e postmenopausa non sottoposte a TOS confrontandole con un gruppo di donne in postmenopausa trattate con TOS, utilizzando la DEXA come tecnica di valutazione della distribuzione del grasso corporeo. I risultati di tale studio confermano che la massa grassa totale e percentuale, il peso corporeo e l'IMC aumentano significativamente nelle donne in peri e postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa, con una distribuzione del grasso corporeo significativamente aumentata nella regione del tronco. Tali modificazioni sono neutralizzate dalla TOS¹⁹.

Il nostro gruppo in uno studio longitudinale prospettico ha valutato con tecnica DEXA le modificazioni della composizio-

ne corporea a un anno, in donne in postmenopausa trattate o non trattate con TOS. I risultati di tale studio hanno evidenziato un significativo incremento della massa grassa totale e percentuale a livello del tronco nelle donne non trattate, ed un significativo decremento della massa magra nella stessa regione. Tali modificazioni sono prevenute dalla TOS²⁰. In un altro studio più recente il nostro gruppo ha valutato con tecnica DEXA le modificazioni della composizione corporea in donne in postmenopausa non trattate, confrontandole con due gruppi di donne in postmenopausa in terapia rispettivamente con tibolone e raloxifene. Anche in questo studio è stato dimostrato un incremento statisticamente significativo della massa grassa totale e percentuale a livello del tronco nelle donne non trattate un anno di osservazione²¹.

Questi dati confermano che l'ipoestrogenismo ha sicuramente un ruolo di non secondaria importanza nelle modificazioni corporee che si verificano dopo la menopausa. È importante sottolineare come tali modificazioni rappresentino sia un problema percepito con grande disagio dalla donna, in particolar modo in una società in cui si esalta l'estetica e la forma fisica, sia un vero e proprio problema di tipo medico in quanto l'adiposità centrale rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare, correlato positivamente con un incremento di trigliceridi, LDL-colesterolo ed insuino-resistenza.

L'esatto meccanismo attraverso il quale il decremento estrogenico induca tali modifiche non è stato ancora del tutto chiarito, sebbene siano state formulate diverse ipotesi a riguardo. Poehlman, uno dei maggiori studiosi della materia, ha ipotizzato che uno dei meccanismi coinvolti potrebbe essere la disregolazione del bilancio tra introito e spesa energetica, riportando che le donne in postmenopausa hanno un bilancio energetico positivo come risultato di una riduzione della spesa energetica in assenza di una riduzione dell'introito energetico quotidiano. In particolare, è stato proposto che dopo la menopausa ci sia una riduzione della spesa energetica a riposo, che determinerebbe le già citate variazioni della composizione corporea, in particolare nel primo anno successivo alla menopausa. Tali modificazioni sono attenuate dalla somministrazione della TOS. Tuttavia lo stesso autore, in una più recente revisione dei dati pubblicati ha posto alcuni dubbi su questa teoria^{22, 23}.

Un'altra ipotesi vagliata da Zurlo et al. sostiene che l'incremento della massa grassa nel periodo peri e postmenopausale potrebbe essere dovuto ad un'alterazione del metabolismo ossidativo dei grassi. Gli autori hanno infatti dimostrato che in individui anziani la riduzione dell'ossidazione dei grassi si accompagna ad un incremento del tessuto adiposo indipendentemente dalla spesa energetica²⁴.

Toth et al., in considerazione del fatto che nelle donne in postmenopausa, oltre ad un incremento della massa grassa, si verifica un'accelerata perdita della massa magra costituita prevalentemente da proteine, hanno ipotizzato che il decremento degli steroidi ovarici potrebbe determinare un effetto catabolico sulla massa magra. Tuttavia valutando il turnover proteico in donne in postmenopausa trattate e non trattate con TOS gli autori non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi²⁵.

Altre ipotesi sono state proposte in seguito a studi eseguiti su modelli animali al fine di chiarire l'azione degli estrogeni sul tessuto adiposo. Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato a li-

vello del tessuto adiposo la presenza di recettori per gli estrogeni ER α e ER β che sembrerebbero mediare gli effetti lipolitici di tali ormoni. Inoltre dall'analisi di topi ER α si è evidenziato il coinvolgimento di tale recettore nella distribuzione del grasso bianco e nell'inibizione dell'accumulo di tessuto adiposo^{26,27}. D'Eon et al., attraverso studi condotti su topi ovariectomizzati, hanno dimostrato che il trattamento con estrogeni determina un decremento della massa grassa indipendentemente dell'apporto energetico e riduce le dimensioni degli adipociti. In particolare l'estradiolo sembra potenziare le vie che promuovono l'ossidazione dei grassi nel muscolo e la lipolisi negli adipociti. Inoltre, gli stessi autori, hanno identificato una regolazione genomica e una non-genomica degli estrogeni nel promuovere l'ossidazione dei grassi nel muscolo.

Gli estrogeni infatti agirebbero determinando una up-regulation nelle cellule muscolari del fattore di trascrizione PPAR, responsabile della riduzione della massa grassa e dell'ossidazione dei grassi (meccanismo genomico). Il meccanismo non genomico consisterebbe invece nell'attivazione dell'AMPK nel muscolo che regola la sintesi e l'ossidazione degli acidi grassi e la captazione di glucosio. Recentemente è stato dimostrato che l'AMPK è attivato anche da 2-HE2, un metabolita del 17- β estradiolo.^{28,29} (Figura 2).

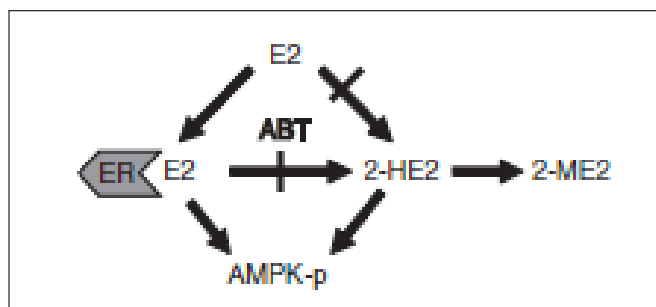


Fig 2. Modello degli effetti di E2 sull'attivazione dell'AMPK nel muscolo. E2, attraverso ER, attiva AMPK. Il metabolita di E2, 2-HE2, attiva AMPK in maniera indipendente da ER, potenziando l'attivazione di AMPK ad alte concentrazioni di E2 (D'Eon et al. 2008).

HRT

Nonostante le polemiche sollevate dal noto trial "Woman's Health Initiative", la TOS è considerata a tutt'oggi la terapia di scelta per il trattamento dei sintomi della postmenopausa. Numerosi studi già citati nel paragrafo precedente hanno dimostrato che la somministrazione di TOS protegge dalle variazioni della composizione corporea che si verificano nel periodo peri e postmenopausale^{7,19-21,31}. Infatti nelle pazienti sottoposte a TOS non si osservano variazioni significative del peso e del contenuto e della distribuzione del grasso corporeo. E' stato ipotizzato che la via di somministrazione della TOS influenzi gli effetti che essa determina sul peso e sulla composizione corporea. In particolare, Hassager e Christiansen hanno dimostrato che la somministrazione di estradiolo per via transdermica associato a progesterone per via orale in schema sequenziale è efficace nel prevenire l'incremento della massa grassa nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne non trattate³⁰. Il nostro gruppo ha ripetutamente dimostrato che la via di somministrazione transdermica della TOS previene l'incremento della massa grassa totale e la ri-

distribuzione del tessuto adiposo in senso androide^{20,31}. Tali risultati sono stati confermati da uno studio condotto sempre presso il nostro Dipartimento su topi ovariectomizzati, che ha dimostrato che la sia la somministrazione di estradiolo sia quella di raloxifene sono efficaci nel ridurre la massa grassa e nel ristabilire una composizione corporea simile a quella dei topi non ovariectomizzati³². Risulta interessante sottolineare che risultati analoghi sono stati riscontrati in un precedente studio nel quale sono state confrontate donne ovariectomizzate trattate con estradiolo somministrato per via transdermica con donne ovariectomizzate non trattate con HRT⁹.

Oltre alla classica terapia ormonale estroprogestinica, è stato dimostrato che anche il tibolone, una molecola di sintesi con effetti estrogenici, progestinici ed androgenici³³ largamente utilizzata per il trattamento della sintomatologia climaterica e la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale, determina un effetto sulla composizione corporea

Diversi studi hanno infatti dimostrato l'influenza del tibolone sulla massa grassa³⁴⁻³⁷. Meeuswen et al. hanno valutato l'effetto della somministrazione di tibolone sulla composizione corporea utilizzando l'ipedenziometria bioelettrica (BIA), riscontrando dopo un anno di trattamento un effetto positivo sulla massa magra e sull'acqua intra ed extracellulare³⁵. Boyanov and Shinkov, allo stesso modo, hanno osservato un decremento della massa grassa e un incremento della massa magra nelle donne in postmenopausa trattate per un anno con tibolone³⁶. Hanggi et al. e Arabi et al. hanno dimostrato in donne trattate con tibolone una lieve riduzione della percentuale di grasso di tipo androide ed un'aumento della massa magra^{37,38}. Anche i dati del nostro gruppo sugli effetti del tibolone hanno dimostrato un incremento della massa magra totale dopo un anno di trattamento, in particolare nelle regioni del tronco e delle gambe, mentre la massa grassa si manteneva immo modificata (21). Emine Nihan Dedeoglu et al. hanno invece dimostrato una riduzione della massa grassa percentuale e totale ed un incremento significativo della massa magra corporea già a sei mesi in donne in postmenopausa trattate con tibolone³⁹.

Un'altra molecola largamente studiata è il Raloxifene, utilizzato nelle donne in postmenopausa per la cura dell'osteoporosi. Il Raloxifene è una molecola sintetica classificata come "modulatore selettivo del recettore degli estrogeni" (SERM) che interagisce con i recettori degli estrogeni determinando risposte tessuto specifico⁴⁰. In particolare tale molecola agisce come agonista sui recettori degli estrogeni sull'osso⁴⁰, e come antagonista a livello dell'endometrio e della mammella^{41,42}. Risultano limitati i dati dell'effetto del raloxifene sul grasso corporeo e sulla distribuzione del grasso corporeo.

Uno studio condotto da Francucci et al. mostra che il raloxifene, dopo 1 anno, induce una lieve riduzione della massa grassa a livello del tronco e della regione addominale centrale e un aumento della stessa a livello delle gambe rispetto alle donne non trattate, sostenendo che il raloxifene promuove il passaggio della distribuzione del grasso corporeo da androide a ginoide, e limita l'incremento di adiposità addominale e del peso corporeo⁴³. Il nostro gruppo ha valutato gli effetti del raloxifene sui ratti ovariectomizzati, dimostrando che il raloxifene, come il 17 β -estradiolo, impedisce l'aumento del peso corporeo e della massa corporea che si verifica in ratti ovariectomizzati non trattati³². Allo stesso modo in uno studio longitudinale su

donne in postmenopausa, il raloxifene si è dimostrato efficace nel prevenire l'aumento della massa grassa, la diminuzione della massa magra e la centralizzazione della distribuzione del grasso corporeo²¹. Una ulteriore conferma è stata ottenuta da un recente studio randomizzato, condotto da Jacobsen et al., nel quale sono state reclutate 193 donne in postmenopausa randomizzate in due gruppi, uno trattato con raloxifene, l'altro gruppo con placebo. È stata dimostrata, una modificazione statisticamente significativa della composizione corporea a 12 mesi dall'inizio della terapia, con un incremento della massa magra e del contenuto di acqua corporea del gruppo trattato con raloxifene rispetto al gruppo trattato con placebo⁴⁴.

Nel valutare le modificazioni corporee in menopausa diversi autori su menzionati hanno preso in considerazione le modificazioni delle concentrazioni ematiche di leptina proteina sintetizzata e secreta prevalentemente dagli adipociti e come tale "marker di massa grassa"⁴⁵. Studi in vitro mostrano che gli estrogeni stimolano la secrezione di leptina e gli androgeni la inibiscono, mentre i risultati ottenuti in vivo sono estremamente discordanti⁴⁶.

Il nostro gruppo ha ampiamente studiato le modificazioni

dei livelli di leptina nelle donne in postmenopausa e l'impatto delle diverse terapie ormonali sostitutive. In un nostro studio in cui abbiamo confrontato i livelli di leptina in donne in pre e postmenopausa non trattate con quelli di donne in postmenopausa trattate con TOS per via transdermica abbiamo dimostrato che le concentrazioni ematiche di leptina aumentano significativamente nelle donne in postmenopausa non trattate³¹. Anche il tibolone e il raloxifene sembrano prevenire l'incremento dei livelli di leptina nel sangue dopo un anno di trattamento^{21,39}.

In conclusione, possiamo affermare che la TOS determina effetti benefici sulla massa corporea e previene la ridistribuzione del grasso corporeo a livello addominale. Diversi studi hanno dimostrato che la centralizzazione del grasso corporeo rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, e la leptina, in questo senso, può essere considerato un marker di rischio cardiovascolare. Pertanto la prescrizione della terapia ormonale sostitutiva, in presenza di sintomatologia clinica ed in assenza di controindicazioni, appare di fondamentale importanza soprattutto nel periodo perimenopausale, quello cioè in cui il rapporto rischi benefici risulterebbe maggiormente favorevole.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JWW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976; 2, 784-786.
2. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):559-65.
3. Avis NE, Crawford SL. Menopause and weight. *Menopause*. 2001; 8, 230-232.
4. Blumel JE, Castelo-Branco C, Rocangliolo ME, Bifa L, Tacla X, Mamani L. Changes in body mass index around the menopause: a population study of Chilean women. *Menopause*. 2001; 8, 239-244.
5. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55, 950-954.
6. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Barger-Lux MJ, Lappe JM. Hormones, weight change and menopause. *Int J Obes*. 2001; 25, 874-879.
7. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(2):414-7.
8. Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril*. 2007; 88(6):1603-8.
9. Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, Giordano E, Pisano G, Pellicano M, Bifulco G, Nappi C. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. *Menopause*. 2003; 10, 160-164.
10. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*. 1991; 40: 1323-1326.
11. Heymsfield SB, Gallagher D, Poehlman ET, Wolper C, Nonas K, Nelson D, Wang, ZM. Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol*. 1994; 29: 377-389.
12. Tchernof A, Poehlman ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 1998; 6: 246-254.
13. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44, 739-746.
14. Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol*. 1983; 38, 673-677.
15. Den Tonkelaar I, Seidell JC, Van Noord PAH, Baanders-Van Haleeijn EA, Jacobus LH, Bruning PF. Factors influencing waist to hip ratio in randomly selected pre and post-menopausal women in the dom-project (preliminary results). *Int J Obesity*. 1989; 13, 817-824.
16. Shimokata H, Anders R, Coon PH, Elahi D, Muller DC, Tobin M. Studies in the distribution of body fat. 1L. Longitudinal effects of changes in weight. *Int J Obesity*. 1989; 13, 455-464.
17. Svendsen OL, Hassager C, Bergman I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intraabdominal fat in postmenopausal

