

Il rischio cardiovascolare dalla pre alla post menopausa

Elena Cecchi, Tommaso Simoncini

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, UNIVERSITÀ DI PISA

ABSTRACT

{ITA} La patologia cardiovascolare interessa quasi la metà delle donne dopo l'insorgenza della menopausa quando si perde l'effetto protettivo svolto dagli ormoni sessuali femminili. Molti dei fattori di rischio cardiovascolari sono modificabili attraverso aggiustamenti dello stile di vita e con eventuali cure mediche appropriate. È evidente quindi come si renda necessaria nella donna, nel periodo perimenopausale, una valutazione globale del rischio cardiovascolare, tenendo cioè conto della eventuale coesistenza degli altri fattori di rischio più tradizionali che possono essere favorevolmente modificati. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) determina notevoli effetti benefici sul sistema cardiovascolare: essa infatti riduce i livelli plasmatici di colesterolo totale ed LDL, aumentando invece quelli del colesterolo HDL, migliora la funzione dell'endotelio vascolare, l'assetto della coagulazione, oltre ad altri effetti complessi esercitati sul sistema nervoso autonomo. L'HRT può essere somministrata alla paziente dopo un'accurata anamnesi e dopo aver valutato tutte le alternative terapeutiche.

{ENG} The incidence of cardiovascular diseases increase after menopause when the levels of estrogen fall down. Some of cardiovascular risk factors can be reduced with a change of lifestyle or medical treatment. Definitely, it's fundamental evaluate the global cardiovascular risks to identify which ones can be easily removed. The Hormonal replacement therapy (HRT) has beneficial effects on the cardiovascular system: indeed, it reduces total cholesterol serum-plasma levels and LDL, while increasing cholesterol HDL levels, it improves vascular endothelial functioning, and has additional complex effects on the autonomic nervous system. HRT can be applied only after an accurate anamnesis and a proper evaluation of alternative therapeutical solutions.

INTRODUZIONE

In Italia più del 30 per cento della popolazione femminile, ossia oltre 10 milioni donne, si trova in menopausa e il fenomeno è destinato ad ampliarsi nel tempo sia a causa dell'aumento della popolazione femminile, sia a causa del prolungamento dell'attesa di vita (dai 50 anni che segnavano l'età media della donna agli inizi del 900, si è attualmente passati agli 80 anni). Questo straordinario traguardo, determinato dai rapidi progressi nel campo della ricerca medico-scientifica e dalle migliori condizioni di vita, induce ad una seria riflessione. La donna si trova oggi a gestire almeno 30 anni della propria esistenza dopo la menopausa, che, da evento riservato a poche persone, e spesso per un arco di tempo limitato, è diventata una vera e propria stagione della vita da affrontare con lucida consapevolezza, mantenendo le migliori condizioni di salute psicofisica. È ormai noto da anni come i cambiamenti fisiologici che accompagnano la transizione menopausale determinano un aumento del rischio cardiovascolare. La ricerca scientifica si è a lungo impegnata nello studio degli aspetti fisiopatologici caratteristici della fase menopausale, del loro impatto sulla qualità di vita della donna e sulla mortalità. È ormai chiaro come il progressivo sviluppo di ipoestrogenismo e la riduzione del numero dei follicoli ovarici siano alla base della modificazione del peso corporeo e della distribuzione dei tessuti adiposi,

nonché delle alterazioni del profilo lipidico e della sensibilità all'insulina che concorrono ad aumentare il rischio di patologia coronarica nelle donne in post menopausa. In questo scenario risulta sempre più necessario comprendere i meccanismi molecolari che sono alla base delle patologie cardiovascolari e identificare le varie condizioni sia fisiologiche, come la menopausa, sia patologiche che possono interferire con la qualità di vita di un individuo e soprattutto con la sua mortalità. L'obiettivo della ricerca scientifica deve essere quindi quello di approfondire quanto sopra detto per contribuire alla creazione di programmi di prevenzione e di cura sempre più mirati.

LA MENOPAUSA E IL SUO IMPATTO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Nel nostro paese il peso complessivo delle malattie cardiovascolari sul totale dei decessi è pari al 44%, di cui il 30% è dovuto all'infarto del miocardio e il 31% all'ictus. Ogni anno circa 36 mila persone muoiono a causa di infarto acuto del miocardio. Valori così elevati sono dovuti principalmente all'invecchiamento della popolazione, causa di morbilità e mortalità per patologie di tipo degenerativo. L'incidenza della patologia cardiovascolare aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi, ma il sesso femminile presenta un incremento di incidenza relativamente rapido in

corrispondenza della menopausa. Le donne presentano le malattie cardiovascolari con un ritardo di almeno 10 anni rispetto agli uomini: complessivamente hanno quindi meno eventi, ma di tipo più grave. Inoltre il quadro clinico non è così evidente come quello del sesso maschile: spesso il dolore manca, è localizzato in altra sede ed è confuso con quello derivato da altre patologie. Per questo, generalmente, le donne si recano in ospedale più tardi rispetto agli uomini.

Nonostante il tasso di mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari sia più elevato nel sesso maschile, la differenza nei due sessi si attenua dopo la menopausa suggerendo un ruolo importante dell'età e degli ormoni sessuali. Infatti, nelle donne, l'incidenza di malattie cardiovascolari aumenta sostanzialmente con l'età, probabilmente perché la menopausa diminuisce la protezione specifica determinata dal genere ed espone la donna all'impatto negativo dei fattori di rischio cardiovascolari. Ciò nonostante è stato a lungo discusso in letteratura se questo più alto rischio cardiovascolare dipenda dall'età o sia piuttosto una conseguenza della progressiva riduzione dei livelli di estrogeni che avviene durante la transizione menopausale, o dipenda infine da entrambi.

A questo proposito è importante menzionare i risultati dello studio "Study Of Women's Health Across The Nation" (SWAN). In questo contesto, Matthews et al. hanno valutato i cambiamenti dei fattori di rischio di patologia coronarica in un periodo critico della vita della donna, quale la transizione menopausale. Le donne che hanno avuto una menopausa naturale (1054 del totale) sono state valutate indipendentemente dall'età e da altri fattori confondenti. I risultati hanno mostrato un significativo aumento del colesterolo totale, LDL-C e Apo-B nell'arco di un anno. Importante sottolineare che il tasso di cambiamenti avvenuti in questo periodo non varia in funzione dell'etnia: ciò suggerisce che la menopausa ha una uniforme influenza sui livelli lipidici. Gli altri fattori di rischio si modificano linearmente rispetto all'età, con un aumento progressivo dei livelli di trigliceridi, lipoproteine (a), insulina, fattore VII e valori sistolici di pressione arteriosa. Invece non sono stati registrati cambiamenti circa i valori diastolici e i livelli di fibrinogeno e proteina C reattiva.

In definitiva, il periodo di transizione menopausale può essere identificato come un momento critico di cambiamento del profilo lipidico che conduce a un progressivo aumento dei fattori di rischio cardiovascolari durante gli anni post-menopausali. Sebbene la maggior parte di questo incrementato rischio sia dovuto alla modificazione dell'assetto lipidico, secondario alla deficienza estrogenica, molti altri fattori ormonali e cambiamenti fisiologici possono essere chiamati in causa.

LA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

Il climaterio rappresenta una fase di transizione della vita femminile dominata da una progressiva riduzione della capacità riproduttiva. Durante la transizione menopausale, contemporaneamente a una riduzione dell'attività secretoria dell'ovaio per un esaurirsi del suo patrimonio follicolare, si determina un'insensibilità alla stimolazione gonadotropinica da parte dei follicoli residui. Il declino della funzione ovarica si ripercuote inoltre su tutta una vasta serie di funzioni di carattere metabolico, psicologico, sessuale che contribuiscono a rendere complesso e, al tempo stesso, estremamente variabile il quadro soggettivamente vissuto da ogni donna in questa condizione. Dal 1980 l'Organizzazione Mondiale Della Sanità (WHO) ha organizzato due gruppi di lavoro con l'obiettivo di stabilire e chiarire la nomenclatura per il periodo riproduttivo femminile e proporre una stadiazione delle varie fasi. Nella prima definizione proposta dalla WHO, il termine Menopausa descriveva lo stadio che cominciava 12 mesi dopo l'ultimo ciclo mestruale (Final Mestruale Period, FMP) anche definito post-menopausa, mentre con Perimenopausa veniva inteso tutto il periodo compreso dall'inizio della comparsa dei sintomi tipici della condizione menopausale fino a un anno successivo il FMP. La classificazione della WHO è stata revisionata, nel 2001, dal Stages Of Reproductive Aging Workshop (STRAW) e nuovamente 10 anni dopo dal STRAW+10 ReSTAGE Collaboration. Come definitivo dal sistema di stadiazione STRAW, la Transizione Menopausale (MT) comincia con la comparsa di alterazioni della lunghezza del ciclo mestruale associato a diminuzione della concentrazione dell'inibina B e dell'Ormone Anti-Mulleriano (AMH) e un aumento dell'ormone follicolo

	Menarche				FMP (0)							
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2		-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION			POSTMENOPAUSE				
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early				Late	
Duration	variable				variable		1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA												
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7-day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of >=60 days						
SUPPORTIVE CRITERIA												
Endocrine			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L** Low	↑ Variable Low	Stabilizes Very Low				
FSH			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L** Low	↑ Variable Low	Stabilizes Very Low				
AMH			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L** Low	↑ Variable Low	Stabilizes Very Low				
Inhibin B			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L** Low	↑ Variable Low	Stabilizes Very Low				
Antral Follicle Count			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L** Low	↑ Variable Low	Stabilizes Very Low				
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS												
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely				Increasing symptoms of urogenital atrophy	

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated
 ** Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Figura 1 - Il sistema classificativo STRAW+10 (adattato da Siobán D. Harlow J Clin Endocrinol Metab. 2012.)

stimolante (FSH). Termina con l'FMP, classicamente confermato dopo 12 mesi di amenorrea. Tipicamente la transizione menopausale inizia alla fine della quarta decade/inizio della quinta e dura circa quattro/sette anni.

La stadiazione STRAW è considerata il gold standard per definire l'età riproduttiva di una donna. Essa si basa sulla valutazione delle caratteristiche del ciclo mestruale, sui livelli di markers endocrinologici e sull'imaging delle ovaie. Lo STRAW+10, rifacendosi ai criteri STRAW, ha migliorato la definizione dei parametri da valutare del ciclo mestruale, aggiungendo la durata delle varie fasi e i vari stadi (Figura1). Questo sistema di classificazione divide la vita riproduttiva e post-riproduttiva in 7 stadi dove la transizione menopausale ne occupa due. L'evento principale è rappresentato dall'FMP (stadio 0) che è preceduto da 5 stadi e seguito da 2.

ASPETTI CLINICI DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

La transizione menopausale è un evento fisiologico nella vita della donna e, nonostante questo, è in grado di modificare profondamente la qualità della vita. In questo periodo sono sperimentati inaspettati e fastidiosi sintomi, dove il corpo si modifica sotto l'influenza delle variazioni ormonali e fisiche. Le manifestazioni cliniche associate a questo periodo comprendono sintomi vasomotori, alterazioni del sonno, cambiamenti dell'umore, disturbi urogenitali e disfunzione sessuale. Fra questi, sicuramente, i più frequenti sono i sintomi vasomotori che interessano circa il 75% delle donne e in genere si risolvono in 1-5 anni.

Con la menopausa, si ha una redistribuzione del tessuto adiposo e un generale aumento di peso. Il tasso annuale di aumento di peso, stimato intorno a 0,5 kg/anno, è indipendente dallo stato menopausale, mentre è fortemente correlato a l'età. In antitesi, la redistribuzione del grasso corporeo è notevolmente influenzata dai cambiamenti ormonali che avvengono durante la transizione menopausale. I deleteri cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo consistono in un aumento dell'adiposità addominale (passaggio da un pattern ginoide a uno androide) determinato da un selettivo accumulo di tessuto adiposo nel compartimento addominale che avviene indipendentemente dall'età e dalla massa grassa totale.

Dalla misurazione TC dell'estensione dei depositi adiposi viscerali è emerso che donne in post-menopausa presentano, rispetto a quelle in premenopausa, un aumento del grasso intraddominale. Le stesse considerazioni possono essere fatte clinicamente valutando il rapporto vita-fianchi (Waist to hip ratio, WHR).

Nelle donne in menopausa l'aumento dell'adiposità viscerale si associa a deleteri cambiamenti nell'espressione di marker di infiammazione e di adipochine. Inoltre le proteine plasmatiche di trasporto, sex hormone binding globuline (SHBG), sono degli importanti marker indipendenti di rischio di sviluppo di insulina resistenza, di diabete mellito tipo 2 e di malattie cardiovascolari. Le concentrazioni di SHBG nelle donne in post-menopausa sono negativamente correlate con l'estensione dei depositi viscerali.

Quindi in donne in post-menopausa l'accumulo eccessivo di grasso viscerale e bassi livelli di SHBG sono fattori predittivi indipendenti di rischio di sviluppare una patologia metabolica.

La menopausa è inoltre associata a un incremento dei livelli di trigliceridi (TGs), colesterolo totale (TC), colesterolo LDL (LDL-C) e concentrazione di lipoproteina A. Dopo la menopausa i livelli del colesterolo HDL (HDL-C) gradualmente diminuiscono anche se la loro concentrazione rimane relativamente più alta rispetto a quella degli uomini. Queste modificazioni dell'assetto lipidico sono importanti predittori di rischio cardiovascolare sia nelle donne come negli uomini.

In definitiva gli anni intorno alla menopausa sono associati a profondi cambiamenti del peso corporeo, dell'assetto ormonale, del profilo lipidico che possono favorire lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

ESTROGENI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Gli estrogeni e altri ormoni sessuali regolano alcune funzioni cardiovascolari come la pressione arteriosa, il flusso sanguigno, la vasodilatazione e vasocostrizione, infiammazione e rimodellamento vascolare e infine il processo aterosclerotico. Gli estrogeni endogeni possono agire sul sistema cardiovascolare sia direttamente sia indirettamente attraverso la modulazione dell'espressione di fattori cardiovascolari. Infatti i recettori degli estrogeni (ERs) agiscono come fattori di trascrizione, modulando l'espressione di geni target attraverso il legame diretto con specifiche sequenze di DNA, definite Estrogen response element (ERE). Gli effetti non genomici sono responsabili di una risposta immediata che coinvolge l'attività di proteine di membrana e citoplasmatiche, determinando una rapida vasodilatazione, effetti antiinfiammatori, regolando la crescita e la motilità di cellule vascolari con definitiva protezione a livello dei vasi. Questo rapido effetto non genomico è legato all'attivazione del recettore di membrana ERs che determina l'attivazione di una cascata del segnale intracellulare che coinvolge le protein chinasi MAPK (mitogen-activated protein kinase) e il fosfatidil inositolo 3-OH chinasi (PI3K). Queste cascate del segnale hanno un ruolo cruciale nel regolare l'espressione di proteine target implicate nella proliferazione cellulare, apoptosi, differenziazione, movimento e omeostasi. Ad ogni modo gli estrogeni hanno anche attivi sistemi che influenzano il rischio cardiovascolare in quanto alterano la concentrazione sierica dei lipidi: il sistema coagulativo-fibrinolitico e il sistema antiossidanti. Infatti, attraverso il loro recettore, gli estrogeni regolano l'espressione epatica di diverse proteine fibrinolitiche e della coagulazione, promuovendo la vasodilatazione e l'attività antiossidante. La menopausa stravolge questo meccanismo incrementando il rischio cardiovascolare. Recenti approfondimenti nella caratterizzazione delle basi molecolari dell'azione degli estrogeni permettono di comprendere i benefici e le controversie della terapia in postmenopausa sul sistema cardiovascolare.

PREVENZIONE: STILE DI VITA, TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E NUOVE TERAPIE

L'aumento del grasso addominale aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Risultati provenienti dal "Women's Healthy Lifestyle Project" mostrano chiaramente che l'aumento di peso e l'incremento della circonferenza vita, insieme all'aumento dei livelli plasmatici di lipidi e di altri fattori di rischio per patologie coronariche, possono essere preven-

tivamente evitati con interventi sullo stile di vita da attuare durante gli anni di transizione menopausale. Infatti, sebbene questi cambiamenti siano inevitabili, col progredire dell'età e l'inizio della menopausa, l'attività fisica potrebbe attenuare l'impatto che questi due elementi hanno sui vari cambiamenti sopracitati. Esiste una significativa correlazione inversa fra l'attività fisica e la circonferenza vita, BMI, insulinemia, livelli di leptina e di proteina C reattiva. L'attività fisica determina un minor rischio di sviluppare patologie croniche come malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2 e obesità. Trenta minuti di attività fisica quotidiana sono in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL del 9,3% dopo sei mesi. L'attività fisica deve essere modulata in base alle abitudini della donna e alle sue capacità fisiche. Per questo, dopo un iniziale training da parte di un esperto, gli esercizi possono essere eseguiti successivamente anche a casa con regolarità. A tal fine si stanno sviluppando sempre più applicazioni per dispositivi mobile in grado di seguire e guidare la paziente nella sua attività domiciliare rendendo il tutto più semplice con un aumento della compliance. Quindi la prevenzione del sovrappeso dovrebbe essere riconosciuto come un importante obiettivo da perseguire nelle donne prima dell'inizio della menopausa promuovendo, in definitiva, una regolare attività fisica.

LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Da più di 60 anni è disponibile per le donne in post-menopausa la Terapia Ormonale Sostitutiva (HRT). Dalla sua introduzione nella pratica clinica, l'HRT è stata oggetto di dibattito e discussione. All'inizio degli anni '90 diversi studi esaltavano i suoi effetti benefici grazie alla sua capacità di ridurre del 30-50% il rischio di patologia cardiovascolare e osteoporosi. Tutto questo entusiasmo è stato mitigato da diversi trials clinici, di cui il più importante è The Women's Health Initiative (WHI), che ha rilevato un incremento di patologia cardiovascolare e neoplastica fra le utilizzatrici della HRT. Analisi più recenti hanno però suggerito che la mancanza di effetti positivi dell'HRT nel trial WHI fosse dovuto all'utilizzo della stessa in donne anziane temporalmente lontane dalla transizione menopausale. Questi risultati sottolineano quindi come i benefici dell'HRT possano dipendere non solo dall'età della donna ma anche dal tempo trascorso dall'inizio della menopausa. Non solo, ma anche dal tipo di ormoni utilizzati e dal loro dosaggio. La HRT consiste in una somministrazione di estrogeni nelle donne precedentemente isterectomizzate e di una associazione estro-progestinica per le altre, per eliminare il rischio di iperplasia endometriale. Gli estrogeni possono essere somministrati per via orale, come gel percutanei, cerotti transdermici o impianto sottocutaneo. La differente modalità di somministrazione ha influenze differenti sul rischio cardiovascolare. I preparati transdermici, a differenza di quelli orali, non sono associati ad un maggior rischio di eventi tromboembolici. Questo è dovuto al fatto che i preparati orali soffrono di un metabolismo epatico di primo passaggio che promuove un profilo protrombotico attraverso modifiche del fattore IX, attivazione della resistenza alla proteina C, attivazione del t-PA, tutti fattori che favoriscono in definitiva lo sviluppo di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare e di complicanze trombotiche sulle placche aterosclerotiche. Un nuovo studio, da poco pubblicato dal British Medical Journal, sta apportando al presente

dibattito nuove evidenze. Schierneck et al. riportano i risultati di un follow-up di una coorte di donne in post-menopausa, valutate per lo sviluppo di fratture osteoporotiche. Le pazienti, originariamente arruolate nel Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), hanno assunto o Estradiolo o una combinazione di Estradiolo con un Progestinico sintetico. Lo studio ha arruolato, dal 1990 al 1993, 1006 pazienti di età fra i 45 e i 48 anni da poco in menopausa o con i sintomi della transizione menopausale e le ha seguite per 20 anni. 502 di queste hanno assunto l'HRT mentre 504 non hanno assunto nessun farmaco. I risultati di questa analisi riportano che le donne che hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva hanno avuto meno eventi cardiovascolari rispetto all'altro gruppo. La magnitudo di questa riduzione era di circa il 50% e interessava sia il periodo di attivo utilizzo del farmaco sia la fase successiva. Inoltre non sono state notate differenze nell'incidenza di ictus, tromboembolismo e cancro mammario fra i due gruppi. Vi sono due differenze principali tra questo studio e quelli disponibili fino ad ora: l'età delle donne arruolate e le caratteristiche del farmaco utilizzato. Infatti questo trial si è focalizzato su donne che hanno cominciato l'HRT a ridosso della transizione menopausale, invece nell'WHI circa il 75% delle pazienti aveva più di 60 anni. Inoltre le donne venivano trattate con 17- β estradiolo e noretisterone acetato invece degli estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato, enfatizzando che l'uso dei progestinici durante l'HRT, in particolare del medrossiprogesterone acetato, è associato con un maggior rischio cardiovascolare rispetto alla terapia con solo estrogeni. Più in generale, l'MPA antagonizza molti degli effetti benefici degli estrogeni in modelli sperimentali, animali e clinici. Al contrario, il progesterone naturale sembra avere un'attività neutra sulla maggior parte di questi processi, suggerendo quindi che il progestinico scelto per proteggere l'endometrio nella post menopausa influenza il futuro rischio cardiovascolare. In definitiva, nonostante 20 anni di dibattito, ancora sussiste la contraddizione fra studi che dimostrano i benefici dell'HRT e le linee guida che non raccomandano l'utilizzo dell'HRT nella prevenzione delle patologie croniche.

TERAPIA ORMONALE CONTROINDICAZIONI	
Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none">• Sanguinamento vaginale non diagnosticato• Cardiopatia coronarica• Patologia attiva o cronica del fegato• Storia di neoplasia mammaria o endometriale• Trombosi vascolare recente• Rifiuto della donna informata	<ul style="list-style-type: none">• Ipertrigliceridemia severa• Storia di malattie di tipo tromboembolico• Storia familiare di cancro mammario• Calcoli della colecisti• Leiomioma uterino• Disordini convulsivi

Figura 2 - Le principali controindicazioni assolute e relative all'utilizzo della HRT nelle donne in transizione menopausale. Da questo si evince come l'assunzione della terapia sostitutiva debba avvenire dopo aver discusso con la paziente il rapporto rischio/beneficio con lo scopo di alleviare i sintomi collegati alla menopausa.

TERAPIE ALTERNATIVE: SERM, SSRI, SNRI, FITOESTROGENI

Un valido trattamento alternativo per il controllo dei sintomi vasomotori della menopausa sono gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina – SSRI (es. citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina) e gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (SNRI). Sebbene esistano alcuni dati sugli SSRI, come fluoxetina e paroxetina, i risultati più convincenti sono per gli SNRI (venlafaxina alla dose di 37.5 mg due volte al dì). L'effetto chiave di questi preparati sembra essere la stimolazione del pathway della noradrenalina.

Recenti lavori si sono concentrati sulla desvenlafaxina succinata, il principale metabolita della desvenlafaxina. I risultati mostrano che la desvenlafaxina alla dose di 100 mg o più riduce la frequenza delle vampate moderate-severe e del numero di risvegli notturni. Al momento, la desvenlafaxina rappresenta una opzione ragionevole per il trattamento dei sintomi vasomotori; sono comunque necessari ulteriori studi per stabilire il suo ruolo nel panorama terapeutico.

I fitoestrogeni sono composti chimici di origine vegetale con una struttura bifenolica simile a quella degli estrogeni. L'interesse per i fitoestrogeni è nato da studi epidemiologici che hanno evidenziato nelle popolazioni asiatiche una incidenza più bassa, rispetto alle popolazioni occidentali, di tumore, di malattie cardiovascolari e, nelle donne, di disturbi correlati alla menopausa. Fra i vari fattori che, presumibilmente, potrebbero dar conto di queste differenze rientrano fattori genetici, dietetici e culturali. Gli studi di farmacologia di base hanno confermato per questi composti azioni biologiche molto complesse. I fitoestrogeni sembrano possedere sia attività estrogenica che antiestrogenica, da cui dipende il prevalere dell'una o dell'altra azione dalla quantità di estrogeni endogeni circolanti e da caratteristiche soggettive come il sesso, lo stato menopausale, la



Figura 3 - Terapie alternative efficaci per il trattamento dei sintomi vasomotori

quantità e tipo di recettori estrogenici (alfa e beta) presenti nel tessuto bersaglio. Gli effetti variano non solo a seconda del fitoestrogeno studiato, ma anche del tessuto e della specie (occorre perciò molta cautela nell'extrapolare all'uomo dati ottenuti nell'animale). Al momento non esistono i presupposti per raccomandare l'impiego di questi integratori alle donne che manifestano sintomi menopausali. Anche se i dati epidemiologici lasciano ipotizzare possibili benefici, non è affatto dimostrato che extrapolando un solo fattore da una cultura alimentare e da uno stile di vita così diversi dai nostri si ottengano gli stessi effetti. Non vi sono prove che l'assunzione di fitoestrogeni (né di dosi massicce di soia e derivati) possa alleviare le vampate, i sudori notturni e altri sintomi come secchezza vaginale, alterazioni dell'umore né che prevenga l'osteoporosi né il tumore del seno. I dati clinici disponibili al momento lasciano ancora aperte troppe domande ma le risposte possono venire solo da ampi studi clinici randomizzati.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999, 340(23):1801-1811.
2. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K: Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009, 54(25):2366-2373.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012, 19(4):387-395.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, 97(4):1159-1168.
5. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C: Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *The American journal of clinical nutrition* 1994, 60(6):843-848.
6. Sternfeld B, Dugan S: Physical activity and health during the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011, 38(3):537-566.
7. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET: Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 904:502-506.
8. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000, 24(2):226-231.

9. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD: Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, 94(4):1104-1110.
10. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Holding S, Hepburn DA, Atkin SL: The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004, 27(1):278-280.
11. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E: Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1997, 20(4):645-649.
12. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparso T, Thorleifsson G, Grallert H, Ferrucci L, Maggio M et al: Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Human molecular genetics* 2010, 19(3):535-544.
13. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S: Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009, 361(12):1152-1163.
14. Peter A, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Staiger H, Machicao F, Schleicher E, Fritsche A, Haring HU, Stefan N: Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* 2010, 59(12):3167-3173.
15. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA: Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18(3):604-610.
16. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrenes A, Sundsfjord J, Jenssen TG: Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, 91(1):145-153.
17. Mendelsohn ME: Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 2002, 89(12A):12E-17E; discussion 17E-18E.
18. Fu XD, Simoncini T: Non-genomic sex steroid actions in the vascular system. *Semin Reprod Med* 2007, 25(3):178-186.
19. Simoncini T, Genazzani AR: Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol* 2003, 148(3):281-292.
20. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Genazzani AR: Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells. *Steroids* 2004, 69(8-9):537-542.
21. Simoncini T: Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009, 12 Suppl 1:6-11.
22. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, van Santbrink EJ, Fauser BC, van der Schouw YT: Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008, 15(5):919-923.
23. Welty FK, Stuart E, O'Meara M, Huddleston J: Effect of addition of exercise to therapeutic lifestyle changes diet in enabling women and men with coronary heart disease to reach Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goal without lowering high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2002, 89(10):1201-1204.
24. Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, Duscha BD, Kraus WE: Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol (1985)* 2007, 103(2):432-442.
25. Simkin-Silverman LR, Wing RR: Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented? *Postgrad Med* 2000, 108(3):47-50, 53-46.
26. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992, 117(12):1016-1037.
27. Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 354(3):270-282.
28. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, Jensen JE: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012, 345:e6409.
29. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guenel P: Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013, 8(11):e78016.
30. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006, 295(17):2057-2071.
31. Umland EM, Falconieri L: Treatment options for vasomotor symptoms in menopause: focus on desvenlafaxine. *Int J Womens Health* 2012, 4:305-319.