

Ipertensione e Terapia Ormonale sostitutiva

Marianna Canoletta, Angelo Cagnacci
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} L'ipertensione è un importante fattore di rischio, modificabile, per lo sviluppo di patologia cardiovascolare. I livelli pressori tendono ad aumentare con l'età, e nelle donne in particolar modo dalla perimenopausa, facendo supporre che la carenza di estrogeni possa essere responsabile di tale cambiamento, anche se non tutti gli studi sono concordi in tal senso.

Sono numerosi i meccanismi che modulano la pressione arteriosa, e che vedono l'azione diretta degli ormoni sessuali. Gli estrogeni hanno recettori a livello endoteliale attraverso i quali determinano vasodilatazione endoteliale e la produzione di ossido nitrico. Inoltre agiscono anche a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Anche il progesterone ha recettori a livello endoteliale e può incidere sulla modulazione pressoria.

Sono discordanti gli studi sugli effetti della terapia ormonale sostitutiva sulla pressione arteriosa, questo a causa della non omogeneità dei gruppi valutati e della varietà di molecole utilizzate. Infatti, per quello che riguarda il progesterone, i diversi tipi di molecola possono aumentare o antagonizzare gli effetti degli estrogeni. Buoni risultati sono stati ottenuti con il drospirenone. Per quello che riguarda gli estrogeni, a parte, i dati negativi ottenuti dai grossi trials americani, viene descritto un effetto positivo sulla riduzione della pressione arteriosa sia per quello che riguarda la terapia orale che transdermica.

Per questo motivo, si può affermare che la corretta scelta della combinazione estroprogestinica possa essere una valida alternativa per la prevenzione di malattia cardiovascolare attraverso la modulazione della pressione arteriosa.

{ENG} Hypertension is an important, modifiable, cardiovascular risk factor. Blood pressure values grow up with age, especially during menopausal transition, this probably because of estrogens deficiency, even if not all the studies agree that estrogens lack is a cause of hypertension.

Estrogens receptors are present on endothelial cells and cause vasodilation and nitric oxide production. They also interact in renin-angiotensin system. Also progesterone has receptors on endothelial cells and can control blood pressure values.

There are many studies trying to define the relationship between hormone replacement therapy and hypertension, but they are discordant on results because the population is not homogeneous in the different studies and because there are too many varieties of molecules used. Progesterone can have estrogenic or anti-estrogenic effects and can have different effects on blood pressure. There are many studies about the positive effect of drospirenone on hypertension. Even if there are clinical trial describing a negative effect of estrogen on blood pressure, there are also many studies describing an anti-hypertensive effect of transdermal and oral estrogen therapy.

For this reason it can be asserted that the correct choice of estroprogestinic combination can be used to prevent cardiovascular disease, through anti-hypertensive action.

INTRODUZIONE

Si definisce ipertensione uno stato costante, e non occasionale, in cui la pressione arteriosa è elevata rispetto a standard fisiologici considerati normali. L'aggettivo costante è fondamentale, poiché durante la giornata la pressione può subire delle variazioni transitorie legate a numerosi fattori. Fisiologicamente, la pressione arteriosa ha un andamento circadiano in seguito al quale raggiunge un picco fisiologico al mattino per calare e raggiungere un minimo tra le due e le quattro del mattino. Nei soggetti sani esiste un decremento della pressione arteriosa del 10% tra giorno e notte (soggetti dippers) mentre esistono soggetti in cui questa fisiologica

diminuzione non si verifica (soggetti non dippers) e che sono a maggior rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [1].

Esistono anche variazioni della pressione arteriosa legate agli stati d'animo (stress, ansia, etc) o all'esercizio fisico, che sono transitori e non pericolosi. In alcuni casi, tuttavia, lo stress psichico influisce a tal punto sulla comparsa dell'ipertensione da essere considerato il principale fattore causale.

La pressione arteriosa tende a crescere lentamente con il procedere dell'età; la diastolica aumenta prevalentemente nei soggetti giovani, mentre in età adulta, dopo i 50 anni, è l'aumento della sistolica a essere più marcato e diventare il maggior fattore di rischio cardiovascolare [2]. Secondo alcuni autori le ar-

terie iniziano a subire i primi lievi danni a pressioni superiori a 115/75 mmHg. Si distinguono due tipi d'ipertensione arteriosa, una detta "essenziale" e un'altra denominata "secondaria".

» Ipertensione essenziale: interessa circa il 95% dei soggetti adulti o anziani ipertesi. È la forma idiopatica e multifattoriale.

» Ipertensione secondaria: rientrano in tale definizione tutte quelle forme d'ipertensione secondarie a patologie ben definite, come le malattie renali o cardiache. Rappresenta soltanto il 5% dei casi.

Le varie organizzazioni internazionali hanno cercato di definire dei range di pressione arteriosa.

Normalmente agli esordi l'ipertensione è del tutto asintomatica, e la sua diagnosi è occasionale. Fortunatamente le conseguenze dell'ipertensione non sono immediate ma insorgono dopo qualche anno dalla sua comparsa e sono, ovviamente, correlate al grado. Si stima che i danni sul sistema cardiocircolatorio si possano manifestare all'incirca dopo dieci anni, mentre quelli relativi al sistema vascolare cerebrale, insorgono generalmente dopo 20 anni dall'inizio della patologia.

Dalla World Health Statistics del 2012 emerge che l'aumento della pressione arteriosa provoca il 51% delle morti per ictus e 45% di morti legate a patologia coronarica. In Italia l'ipertensione è responsabile del 48.4% delle morti nelle donne e 38.7% negli uomini [3].

Si prevede inoltre che tra il 2000 e il 2025 la prevalenza mondiale di soggetti ipertesi aumenterà del 9% per gli uomini e del 13% per le donne; questo fenomeno appare probabilmente legato alla maggiore età della popolazione in generale e alla maggiore aspettativa di vita delle donne rispetto agli uomini [4].

MECCANISMI ALLA BASE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

- » Fattori genetici e ambientali
- » Iperattività del sistema nervoso simpatico
- » Iperattività del sistema renina angiotensina aldosterone
- » Disfunzione endoteliale
- » Eccessivo apporto di sodio
- » Alterazione della membrana cellulare

La pressione arteriosa è data dal prodotto tra la gittata cardiaca e le resistenze periferiche totali. Per determinare un innalzamento della pressione arteriosa ci devono essere dei meccanismi che portano a un aumento delle resistenze periferiche, della portata cardiaca o di entrambe. Per determinare un aumento delle resistenze periferiche, si deve verificare una vasocostrizione, che è controllata dal sistema nervoso simpatico, che controlla la contrattilità e la frequenza cardiaca, e dal sistema RAAS (renina angiotensina aldosterone), a sua volta regolato anche dal sistema nervoso simpatico, che stimola il rilascio di renina.

Nella regolazione della pressione le risposte più veloci sono indubbiamente esercitate dall'attivazione del sistema nervoso. La risposta a medio termine è di natura ormonale (RAAS) mentre quella a lungo termine prevede un coinvolgimento renale.

Il sistema nervoso simpatico presenta una serie di recettori: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . I recettori β (in particolare i β_1) provocano va-

Tabella 1. Definizione di ipertensione secondo l'OMS e Linee Guida Europee

Classificazione della PA	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Ottima	120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Iperensione stadio I	140-159	90-99
Iperensione stadio II	160-179	100-109
Iperensione stadio III	>180	>110
Iperensione sistolica isolata	>140	<90

socostrizione periferica, e a livello cardiaco hanno un effetto inotropo, cronotropo e dromotropo. Tali recettori a livello della iuxtaglomerulare del rene provocano rilascio di renina. I recettori alfa adrenergici, situati nei vasi viscerali e cutanei, stimolati (soprattutto noradrenalina) determinano vasocostrizione, mentre i recettori beta2 determinano vasodilatazione a livello dei vasi muscolari e coronarici.

Nel sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'apparato iuxtaglomerulare contribuisce alla regolazione del volume circolante e della pressione arteriosa. La renina, enzima proteolitico sintetizzato nei granuli delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare, catalizza la conversione della proteina angiotensinogeno in angiotensina I. Questo prodotto inattivo è a sua volta trasformato da un enzima di conversione, presente soprattutto nei polmoni ma anche nel rene e nel cervello, in angiotensina II, che è un potente vasocostrittore e fattore di stimolo per il rilascio di aldosterone. È presente in circolo anche il des-ASP eptapeptide (angiotensina III), attivo quanto l'angiotensina II nella stimolazione del rilascio di aldosterone, che regola la natriemia, e indirettamente la portata cardiaca, ma molto meno attivo come agente vasocostrittore.

L'angiotensina II, attraverso i recettori AT1, agisce nella regolazione della pressione arteriosa attraverso l'azione diretta sul SNC con stimolazione simpatica e sul centro della sete, liberazione di adrenalina dalla midollare del surrene, azione antinatriuretica diretta. Inoltre essa inattiva l'ossido nitrico (NO), potente vasodilatatore endoteliale, e aumenta l'anione superossido aumentando l'ossidazione delle LDL. Inoltre aumenta l'espressione dei growth factor con aumento della fibrosi vascolare, della proliferazione delle cellule muscolari lisce endoteliali e della loro migrazione. Il recettore AT2 ha effetti opposti determinando vasodilatazione, natriuresi, antiproliferazione.

Il rene esercita anche un effetto anti-ipertensivo che si oppone alle attività delle angiotensine e dell'aldosterone: il sistema renina-angiotensina è controbilanciato, infatti, dal sistema calciceina-chinina che, in associazione con la prostaglandina PGE2 induce vasodilatazione nel rene ed escrezione di sodio e di acqua.

Gli stimoli all'attivazione della calciceina sono l'aumento del volume plasmatico, l'angiotensina e l'aldosterone. Il ruolo del sistema calciceina-chinina è quindi quello di proteggere il rene dagli effetti vasocostrittori dell'angiotensina e di bilanciare gli effetti dell'angiotensina e dell'aldosterone sulla pressione arteriosa e sul volume plasmatico.

Un'altra causa d'ipertensione arteriosa può essere la presenza di una disfunzione endoteliale intesa come l'alterazione di uno

dei tanti meccanismi in cui è coinvolto l'endotelio. Le funzioni dell'endotelio sono svolte attraverso la produzione e il rilascio di molecole, come l'ossido nitrico (vasodilatatore) e l'endotelina (vasocostrittore).

L'ossido nitrico è prodotto a livello endoteliale partendo da una molecola di L-arginina grazie all'enzima CNOS (ossido nitrico sintetasi di tipo 1). È presente anche l'enzima INOS (ossido nitrico sintetasi inducibile o di tipo 2), la cui espressione è indotta in particolari condizioni. In caso d'ipertensione generalmente la cellula endoteliale perde la capacità di indurre l'espressione dell'INOS e quindi l'azione di CNOS risulta insufficiente con conseguente abbassamento dei livelli di NO. A livello vascolare NO è una molecola ad effetto paracrino che, tramite gradiente di concentrazione, agisce sulla cellula muscolare liscia. NO innesca nella cellula muscolare una via di trasduzione mediata dall'aumento di GMPc. Tale molecola provoca un riarrangiamento del citoscheletro e dell'apparato contrattile della cellula muscolare liscia che porta al rilassamento e alla vasodilatazione.

Generalmente la produzione di NO è indotta da meccanismi fisiologici come quello della bradichinina, molecola ad azione vasodilatatoria che stimola la cellula endoteliale a produrre NO. I pazienti con ipertensione hanno un deficit della bradichinina.

Le endoteline sono dei potenti vasocostrittori, prodotti dall'endotelio, che agiscono da intermediari dell'azione costrittiva dell'angiotensina di tipo 2; hanno azione sia autocrina sia paracrina e a oggi ne conosciamo 4 isoforme. Nell'ipertensione la più studiata e più importante è quella di tipo 1. L'azione dell'endotelina è mediata da 2 differenti tipi di recettori, A e B. Entrambe le classi di recettore sono espresse dalla muscolatura liscia. L'endotelina 1 è rilasciata nella porzione basale della cellula endoteliale che presenta recettore di tipo B ed è quindi in grado di rispondere all'endotelina da essa stessa prodotta. L'ossido nitrico è in grado di inibire il meccanismo di produzione dell'endotelina 1. In un soggetto che presenta un deficit nel meccanismo di produzione di NO, viene a mancare anche l'inibizione della secrezione di endotelina e il controllo della stessa con conseguente effetto di contrazione. L'endotelina, le-

gandosi al recettore A, provoca l'attivazione di proteine G che provocano liberazione di calcio e aumento della funzionalità contrattile.

L'aumento dell'espressione di endotelina 1 può essere attribuito anche all'aumento dei ROS (specie reattive dell'ossigeno), mentre l'inibizione può essere legata anche a prostaciline che contrastano l'effetto vasocostrittivo delle endoteline, e NO.

PECULIARITÀ NELLA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE DONNE

Studi della National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostrano come prima dei 45 anni i valori pressori siano più alti negli uomini rispetto alle donne, mentre tra i 45 e i 64 anni questa differenza si pareggi, e dopo quest'età diventi prevalente l'ipertensione nelle donne [5] (Figura 1).

È complesso dimostrare se l'ipertensione femminile dipenda dall'età, dallo stato ormonale, da variazioni del peso corporeo [6] (Figura 2). Nei numerosi studi cross sezionali e longitudinali sono stati pubblicati dati contrastanti in tal merito.

È complesso dimostrare se l'ipertensione femminile dipenda dall'età, dallo stato ormonale, da variazioni del peso corporeo [6] (Figura 2). Nei numerosi studi cross sezionali e longitudinali sono stati pubblicati dati contrastanti in tal merito.

Le modificazioni pressorie dopo la menopausa sembrano legate ai cambiamenti dei livelli circolanti di estrogeno e progesterone. Gli estrogeni hanno un effetto vasodilatatore, prevengono i processi di rimodellamento vascolare, inibiscono la risposta vascolare ai danni, abbassano il tono simpatico basale, intervengono sul sistema renina angiotensina aldosterone e sul sistema ossidoriduttivo. Ugualmente anche il progesterone sembra intervenire favorendo la vasodilatazione endotelio dipendente [7].

Da una parte esistono lavori, anche piuttosto vecchi, che sostengono che la pressione sanguigna, sia sistolica e diastolica, sia correlata allo stato ormonale, e i livelli pressori più bassi si abbiano in coincidenza con il picco di estrogeni [8]. In maniera indipendente dall'età o dal body mass index (BMI), la prevalenza dell'ipertensione sembra essere circa doppia nelle

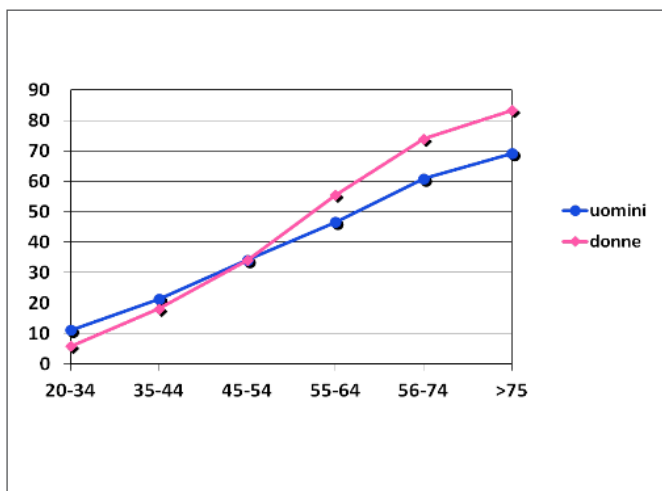


Figura 1- La prevalenza d'ipertensione di vario grado è del 74% nelle donne americane tra i 65 e 74 anni e dell'83% dopo i 75 anni. Modificato da Taddei et al, Climacteric 2009

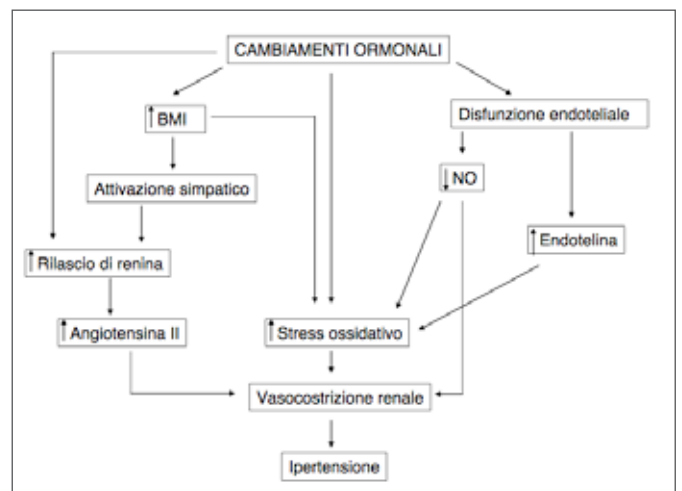


Figura 2 - Rapporto tra ormoni sessuali ed ipertensione. Modificato da Coleywright et al, 2008

donne in postmenopausa rispetto a quelle in premenopausa [9]. Il fatto che, confrontando donne in postmenopausa che assumevano o no terapia ormonale, l'aumento della pressione arteriosa fosse inferiore nel gruppo di donne trattate, faceva supporre che la carenza di estrogeni fosse un fattore di rischio nell'evoluzione dell'ipertensione femminile [10].

Dall'altra parte, ci sono studi che non riconoscono questa correlazione diretta. Uno studio epidemiologico, in cui erano state reclutate 525 donne in pre e post menopausa, ha dimostrato che i maggiori livelli di pressione sistolica nelle donne in postmenopausa, erano correlati all'età. Nello studio le donne erano state divise in tre gruppi in base allo stato ormonale: donne che entravano nello studio in età fertile per andare in menopausa durante il monitoraggio, donne che rimanevano in età fertile, e donne che erano già in menopausa. A distanza di sedici anni, tutti e tre i gruppi andavano incontro a un simile incremento pressorio [11]. Questo dato è stato confermato da un recente studio giapponese, condotto su oltre 22000 donne in menopausa fisiologica, dove non è stata riscontrata una correlazione tra ipertensione e stato menopausale, una volta che i risultati sono corretti per l'età delle pazienti e per il tempo dalla menopausa [12].

Il gruppo di Casiglia, nel 2008, dopo aver seguito per più di cinquant'anni oltre novemila soggetti, tra uomini e donne, di età compresa tra i 18 e 70 anni, conferma che le donne in postmenopausa hanno un peggior profilo pressorio e cardiovascolare, ma che quando i dati vengono rilette criticamente in relazione all'età, questa, e non la carenza di estrogeni, diventa la miglior candidata a spiegare tale fenomeno [13]. Tuttavia, un recente studio cross sezionale italiano, condotto su 22250 donne, mostra come lo stato menopausale si associa a un rischio circa doppio di sviluppare ipertensione nelle donne in postmenopausa [14].

Risultati simili si ottengono anche nello studio SIMONA (Study on Hypertension Prevalence in Menopause in the Italian population). Da questo studio condotto su 18000 donne italiane, tra i 46 e 59 anni, emerge un piccolo ma significativo aumento della pressione, sia sistolica che diastolica (3.4 e 3.1 mm Hg) tra le donne in menopausa, che risulta indipendente da età, BMI, fumo, utilizzo di contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva. Questo era più evidente nelle donne in menopausa di età più giovane, e potrebbe significare che nelle donne di età più adulta, l'ipertensione sia legata alla combinazione della carenza di estrogeni e all'invecchiamento stesso, e che quest'ultimo possa mascherare l'effetto negativo della carenza ormonale [15].

Bisogna ricordare che l'ipertensione rappresenta uno dei fattori che costituiscono la sindrome metabolica. L'aumento del grasso è associato ad aumento dei mediatori infiammatori, dello stress ossidativo, dell'attività del sistema simpatico che a sua volta stimola il rilascio di angiotensina II, al decremento della vasodilatazione [16].

I risultati di un gruppo italiano sottolineano come i parametri antropometrici, peso, BMI, circonferenza della vita e dei fianchi, vengano modificati durante la fase di transizione menopausale, e siano, quindi, influenzati dalle modificazioni ormonali perimenopausali [17]. Lo stesso gruppo ha recentemente dimostrato una correlazione diretta tra i sintomi menopausali, che sono un effetto diretto della carenza ormonale, e i fattori di

rischio cardiovascolari [18]. Durante la transizione menopausale, molte donne vanno incontro alla perdita di massa magra e aumento del tessuto adiposo, che tende a disporsi a livello addominale piuttosto che lungo i fianchi e le cosce [19]. Un recente articolo, che ha valutato 908 donne ungheresi, in età compresa tra i 45 e 54 anni, ha riferito all'aumento del grasso corporeo e non all'assetto ormonale, la causa dell'ipertensione postmenopausale [20].

POSSIBILE MECCANISMO DI REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA CON ESTROPROGESTINICI

L'estradiolo interagisce con due distinte isoforme recettoriali, ER α ed ER β , distribuite in diversi tessuti ed espresse anche a livello cardiovascolare [21].

I recettori degli estrogeni (ER) appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari, che agiscono da fattori di trascrizione attivati da ligandi. Gli estrogeni si legano a recettori presenti nel citosol o nucleari, e formano complessi che stimolano la trascrizione e induzione dell'effetto genomico.

Sono stati descritti recettori per gli estrogeni a livello dell'endotelio, delle cellule muscolari lisce, e dell'avventizia. La diversa distribuzione tissutale delle due isoforme recettoriali suggerisce che ER α e ER β sia in grado di mediare funzioni biologiche distinte. Per esempio, ER α è l'isoforma più abbondante nell'ovaio, nella prostata, nella vescica, nel polmone, nel colon, nello stomaco, nel sistema nervoso centrale e nell'apparato cardiovascolare. Inoltre, all'interno di uno stesso tessuto, l'espressione di un sottotipo recettoriale può essere limitata a uno specifico tipo cellulare; per esempio, l'ovaio esprime entrambe le isoforme ma ER α è presente nelle cellule della teca, mentre ER β è localizzato sulle cellule della granulosa [22].

Le due isoforme recettoriali possono contribuire in modo diverso agli effetti complessivi degli estrogeni utilizzati in terapia. La maggior parte delle azioni protettive a livello cardiovascolare è, infatti, mediata dall'attivazione di ER α . L'attivazione di questo recettore promuove il processo di ri-endotelizzazione vascolare e inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce [23-24]; riduce la sintesi di LDL circolanti a livello epatico, aumentando invece quella delle HDL [25]; rallenta la progressione dell'aterosclerosi e attiva meccanismi di protezione da danni vascolari [26-28]; ha effetti anti-infiammatori a livello cerebrale [29]; regola la pressione arteriosa, stimolando la produzione di prostaciclina e NO [30-31]. ER β modula l'attività di ER α in diversi tessuti e spesso i due recettori mediano effetti contrastanti [32]. L'espressione di ER β è maggiore nelle donne con maggiore incidenza di patologia coronarica [33]. Nei ratti con delezione genetica di ER α , in caso d'ischemia, si perde il ruolo cardioprotettivo degli estrogeni [34-35]. A causa del diverso coinvolgimento delle due isoforme recettoriali nell'indurre protezione vascolare, sarebbe auspicabile un intervento farmacologico con agenti selettivi per ER α .

ESTROGENI E MODULAZIONE GENOMICA DELL'ENOS

A livello endoteliale, gli estrogeni intervengono nella modulazione, genomica e non genomica, dell'espressione e attività della NO sintasi endoteliale (eNOS), che attraverso la produzione di basse, ma biologicamente at-

tive, quantità di NO è un enzima chiave nella regolazione del tono vascolare; è implicato anche nei processi di angiogenesi, rimodellamento e adesione di leucociti e piastrine [36].

È stata evidenziata una forte correlazione tra i livelli di estrogeni endogeni e la produzione endoteliale di NO [36]. Infatti, a capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente, varia in modo parallelo alle fluttuazioni dei livelli plasmatici di estradiolo durante il ciclo mestruale, risultando maggiore durante la fase pre-ovulatoria in corrispondenza del picco plasmatico di estrogeni; al contrario, i livelli ormonali non modificano la risposta a vasodilatatori endotelio-indipendenti, come i composti donatori di NO [37-38]. La diminuzione dei livelli circolanti di estrogeni, che avviene in menopausa, oppure in seguito ad ovariectomia, è correlata a una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente [39-40]. In seguito alla terapia estrogenica, aumentano sia la concentrazione plasmatica di NO sia gli effetti dei vasodilatatori endotelio-dipendenti [41-42]. La capacità dell'estradiolo di aumentare la vasodilatazione endotelio-dipendente è parzialmente contrastata dall'associazione con alcuni progestinici. L'estradiolo è in grado di indurre vasodilatazione anche in vasi privi di endotelio, mediante l'attivazione dei canali del potassio calcio-dipendenti [43]; inoltre, a concentrazioni elevate, l'estradiolo inibisce i canali del calcio nelle cellule muscolari lisce, favorendo quindi il rilassamento vascolare [44]. Su strisce di endotelio di arteria coronarica di maiale gli estrogeni hanno un'azione vasodilatatoria, inibendo la contrazione provocata dalla prostaglandina F_{2α}. Stesso effetto, ma più blando si ottiene anche attraverso la somministrazione di progesterone naturale [45].

La carenza di estrogeni in animali ovariectomizzati porta a un aumento della produzione di anione superossido, mentre il trattamento in vivo con estrogeni è in grado di ridurre la produzione [46]; nelle donne in menopausa la carenza di estrogeni produce stress ossidativo [47]. A concentrazioni fisiologiche, l'estradiolo è in grado di inibire l'ossidazione delle LDL in vitro [48] e nelle donne in postmenopausa la somministrazione di estradiolo è in grado di ridurre l'ossidazione delle LDL sia in vitro che in vivo. Gran parte di queste azioni è stata attribuita alla modulazione dell'espressione genica della eNOS da parte degli estrogeni.

ESTROGENI E MODULAZIONE NON GENOMICA DELLA ENOS

La vasodilatazione NO-dipendente è stata osservata sia in vivo che in vitro anche in seguito all'esposizione acuta agli estrogeni con un meccanismo che, pur essendo mediato dall'attivazione dei recettori per gli estrogeni, determina l'aumento della biodisponibilità di NO a breve termine in tempi non compatibili con un aumento dell'attività trascrizionale.

I recettori responsabili degli effetti a breve termine degli estrogeni sarebbero localizzati nelle caveolae, piccole invaginazioni della membrana cellulare [49, 36], nelle quali ER alfa e beta sarebbero in grado di interagire con eNOS, inducendone la fosforilazione e l'attivazione tramite molteplici sistemi di trasduzione del segnale. In questa maniera inoltre, stimolano l'aumento della concentrazione di Ca²⁺ e promuovono l'associazione di heat shock proteins 90 e riducono la richiesta di Ca²⁺ [50].

LA MODULAZIONE DEL PROGESTERONE

Come già detto, il progesterone ha attività diverse grazie alla sua affinità recettoriale selettiva, e può intervenire nella produzione di NO. I progestinici hanno azione diversa a seconda delle caratteristiche della molecola.

I recettori per il progesterone sono stati identificati sull'endotelio e le cellule vascolari di aorta, sulla carotide interna, sulle coronarie dell'uomo [51]. L'attivazione di recettori per il progesterone media sia un effetto genomico, che non genomico (rapido).

Tra gli effetti genomici il progesterone ha un'azione anti-aterosclerotica e determina diminuzione di LDL ed aumento di HDL.

Tra gli effetti rapidi, stimola la produzione di ossido nitrico e un'azione vasodilatatoria a livello dei grossi vasi del ratto. Il progesterone ha sia attività vasocostrittiva che vasodilatatoria, a seconda della localizzazione del vaso e del livello di esposizione [51]. Ad esempio, attiva la produzione di NO e la vasodilatazione nelle coronarie canine, mentre antagonizza l'azione antiossidante degli estrogeni nei topi ovariectomizzati [52]. Per quello che riguarda i progestinici, invece, l'azione dipende dalla affinità con recettori e le caratteristiche della molecola di sintesi (estrogeniche, antiestrogeniche, androgeniche, antimineralecorticoidi).

L'assunzione continua di medrossiprogesterone acetato (MPA) attenua l'aumento della sintesi di NO prodotto dalla somministrazione di estrogeni, mentre la somministrazione ciclica per 10 giorni, sembra non avere effetto [53, 42]. Anche per il noretisterone acetato (NETA) i dati sono discordanti, perché in alcuni studi esso sembra attenuare gli effetti degli estrogeni [54], mentre in altri condotti per oltre un anno, non ha effetti sulla secrezione di NO [55]. Inoltre attiva la COX e aumenta la produzione di PGI₂ [56]. La somministrazione orale e transdermica di NETA determina aumento di trombassano, agente vasocostrittore, rispetto alla prostaciclina, agente vasodilatante [57]. L'associazione di desogestrel ha un impatto neutro, come la somministrazione transdermica di medrossiprogesterone [58]. Il progesterone, a livelli fisiologici sembra inibire la secrezione di endotelina 1 [59] sull'aorta bovina, mentre la somministrazione sopraffisiologica, inibisce il rilascio endotelio dipendente, bloccando i canali del calcio sulle cellule muscolari vascolari [60]. Anche MPA e NETA non sono in grado di inibire la secrezione di endotelina [61].

AZIONE DEGLI ORMONI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Sono numerosi i meccanismi biochimici e fisiopatologici, e i distretti su cui possono agire gli ormoni nel regolare la pressione arteriosa.

Con l'età, sia negli uomini che nelle donne si assiste a un progressivo irrigidimento della parete delle arterie, e inspessimento della parete della carotide, che sono segni indiretti di danno aterosclerotico e, conseguentemente, fattori di rischio per la patologia cardiovascolare. Le grosse arterie, quindi, non sono in grado di espandersi, e in questa maniera aumentano i livelli di pressione sistolica, mentre i valori diastolici calano [16].

L'adesione dei leucociti all'endotelio vascolare e la loro migrazione nella tonaca intima sono tra i fattori principali che contribuiscono alla formazione della placca aterosclerotica in

seguito a un processo infiammatorio. Molte delle interazioni tra le molecole di adesione dei leucociti e i loro recettori endoteliali sono indotte dalle citochine pro-infiammatorie [23]. Anche la disfunzione endoteliale è un fattore di rischio cardiovascolare molto importante e può essere associato a ipertensione. Sono numerosi gli studi che dimostrano come la reattività vascolare sia peggiore nelle donne in postmenopausa rispetto agli uomini o le donne in età fertile [62-63], e la terapia con estrogeni migliora in maniera significativa la vasodilatazione endotelio dipendente in donne in postmenopausa [64].

Sia la vasodilatazione indotta dagli estrogeni che la pressione arteriosa sono sensibili alle variazioni dei livelli di estradiolo circolante che si verificano durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa. La somministrazione acuta in vivo e in vitro di estrogeni induce rilassamento vascolare sia nei modelli animali che nelle donne [65-67].

È stato verificato che, nelle donne in postmenopausa nelle quali si sia già instaurato un danno endoteliale, non si osservano gli effetti benefici sulle cellule della parete vascolare (teede), mentre nelle donne più giovani, o comunque che iniziano terapia in epoca precoce della menopausa, l'effetto protettivo dovrebbe essere mantenuto [68].

Anche il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che controlla la pressione modulando le resistenze periferiche e il volume ematico, è a sua volta influenzato dagli ormoni sessuali, come dimostrato dalle fluttuazioni che subisce la secrezione di angiotensina e aldosterone durante le varie fasi del ciclo mestruale [6].

In postmenopausa si assiste all'aumento dell'attività della renina plasmatica, e alla conversione periferica dell'angiotensina I a II, che agisce a livello cardiovascolare come attivante cardiaco aumentando la forza della contrazione e la frequenza dei battiti e le resistenze periferiche. Inoltre, stimola la produzione di aldosterone a livello della corteccia surrenale e di adrenalina a livello della midollare, e di noradrenalina da parte delle terminazioni simpatiche. Gli estrogeni da una parte stimolano la produzione di angiotensinogeno e renina e angiotensina I, ma dall'altra parte inibiscono l'enzima per la conversione ad angiotensina II, e inibiscono l'espressione e sensibilità dei recettori per angiotensina II, per questo, non determinano aumenti pressori [71-72]. Secondo altri studi, nelle donne in postmenopausa, la somministrazione di estrogeni esogeni porta a una diminuzione dei livelli plasmatici di renina e dell'enzima di conversione dell'angiotensina [73]; inoltre, l'estradiolo inibisce in vivo e in vitro la produzione di endotelina-1 stimolata da angiotensina II [59-74]. Infine, l'estradiolo e altri composti ad attività estrogenica sono in grado di ridurre l'espressione dei recettori AT1 per l'angiotensina II [75], quindi, in generale, inibiscono l'espressione e l'attività di proteine che inducono vasocostrizione.

Come gli estrogeni, anche il progesterone sembra implicato nel controllo del sistema renina-angiotensina, e già dal 1974, Crane e Harris hanno studiato l'effetto di vari progestinici (MPA, clormadinone, noretindrone) associati a estrogeni coniugati equini ed estradiolo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Da tali dati emerge come i CEE aumentino i livelli di aldosterone, mentre il progesterone, non i progestinici di sintesi, abbia un ruolo inibente [76]. E, successivamente, anche Oelkers descrive un effetto antagonista del progesterone, così come la

somministrazione transdermica di estrogeno, sull'aldosterone [69]. Dall'altra parte, il progesterone contribuisce all'aumento della sintesi di aldosterone in fase luteale, indipendentemente dal sistema renina-angiotensina, e sembra intervenire nello sviluppo della salt-sensitivity attraverso la vasodilatazione renale, riducendo l'effetto di angiotensina II e aumentando la filtrazione glomerulare [77]. Rosano e Fini suggeriscono che i vari progestinici possano avere un importante effetto protettivo sul sistema vascolare, che si associa all'effetto dell'estrogeno, e che le diverse somministrazioni estroprogestiniche possano avere effetti diversi sulla pressione arteriosa [78].

Una delle conseguenze della disregolazione del sistema renina-angiotensina è l'aumento della sensibilità all'introduzione di sale, che deriva in parte dall'alterata vasodilatazione renale, e che peggiora dopo la menopausa. La salt sensitivity è un fattore di rischio aggiuntivo per patologia cardiovascolare ed è caratterizzato da un incremento pressorio associato ad assunzione di sale. Aumenta con l'età in entrambi i sessi, ed è associata ad alterata funzione vasodilatatoria, minore biodisponibilità di ossido nitrico, aumentata vasocostrizione legata all'angiotensina II. Nelle donne fertili si osserva un maggior controllo sulla sensibilità al sale, in fase follicolare, piuttosto che in fase luteale [77] o in menopausa. Inoltre, in donne sottoposte a isteroannessectomia, quindi prive di secrezione estrogenica, aumenta la salt-sensitivity [79]. L'utilizzo di estrogeni transdermici migliora la pressione arteriosa, inibendo la salt sensitivity [81].

Il sistema simpatico controlla i livelli di pressione arteriosa, e la sua attività aumenta con l'età, sia negli uomini sia nelle donne. Questo effetto può essere amplificato dall'obesità che si riscontra maggiormente in postmenopausa, e può essere anche legato all'azione diretta degli estrogeni sui recettori nell'area del sistema nervoso centrale deputata all'attivazione del simpatico e alla modulazione della pressione. Ed è stato dimostrato che la terapia estrogenica transdermica è in grado di ridurre l'attività del sistema nervoso simpatico [81].

Inoltre in menopausa si assiste a un incremento dei radicali liberi, dello stress ossidativo dei livelli di endotelina, mentre calano i livelli di ossido nitrico, e maggiore è il tempo dalla menopausa, maggiore è lo stress ossidativo [82-83], anche se tale effetto della mancanza ormonale, però non può essere disgiunto dall'effetto dell'età. Gli estrogeni endogeni sono ottimi antiossidanti, perché diminuiscono lo stress ossidativo spostando la reazione verso gli antiossidanti (sowers, martin), e aumentando l'ossido nitrico disponibile.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Esiste una quantità enorme di studi riguardo agli effetti della terapia ormonale sulla pressione arteriosa, e i dati sono discordanti, probabilmente a causa del tipo di popolazione studiata, del metodo di misurazione della pressione stessa, della raccolta dei dati, del preparato, della via di somministrazione [84].

DONNE NORMOTESE

A- ESTROGENI ORALI (TABELLA 2)

Lo studio Rancho Bernardo, condotto tra 1992 e 1996 su oltre mille donne, cui era somministrata terapia ormonale sostitutiva, dimostra una diminuzione della pressione arteriosa, che si mantiene soprattutto nelle donne che assumono

terapia per oltre dieci anni, con miglioramento della filtrazione glomerulare [85].

Lo studio EPAT (the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) è stato condotto su 222 donne sane trattate con estradiolo micronizzato (1mg) o placebo, sia ipertese che normotese. L'estradiolo non ha influenzato la pressione arteriosa né nelle donne normotese, né nelle ipertese. L'effetto del trattamento sulla pressione sistolica risulta essere età dipendente, con un incremento della pressione nelle donne giovani, ed effetto opposto nelle donne più anziane. Si assisteva, inoltre, a una significativa diminuzione della pressione diastolica nelle donne normotese, sia trattate con estrogeni, che non, mentre non si assisteva a modificazioni nelle donne ipertese [86].

Dal braccio con soli estrogeni del WHI (Women's Health Initiative), nel quale erano state arruolate oltre diecimila donne

tra i 50 e 79 anni, isterectomizzate e trattate con 0.625mg di CEE, si assiste a un piccolo, ma non significativo aumento della pressione arteriosa sistolica (1.1 mmHg all'anno) ma non della diastolica [87].

B1- ESTROPROGESTINICI ORALI (TABELLA 3)

Lo studio CORA (coronary risk factors for atherosclerosis in women) ha valutato vari parametri, tra cui pressione, livelli di colesterolo, peso, rapporto vita fianchi, resistenza all'insulina, diabete, abitudine al fumo per verificare l'impatto della terapia ormonale sul rischio cardiovascolare in donne che avevano già avuto un incidente coronarico. Studiando 200 donne in pre e post menopausa riscontrano un miglioramento di tutti i parametri legati alla sindrome metabolica (pressione, insulinemia, tessuto adiposo viscerale), e in parti-

		pazienti	età	Via somministrazione	estrogeno	durata	Effetti
EPAT	2008	222	56,5	orale	E2 1mg	singola	↑ sistolica ↓ diastolica
WHI	2000	90755	50-79	orale	CEE 0,625mg	singola	↑ 1,1mmHG sistolica
PINES	1998	24	48-58	sublinguale	Estradiolo 4mg	singola	↓ 5mmHg sistolica ↓ 5mmHg diastolica
Drul	2005	46	51,3	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ diastolica diurna ↓ diastolica notturna
Cagnacci	1999	18	53,5	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ 14,3 mmHg sistolica notte ↓ 11,6 mmHg diastolica notte ↓ 10,8 mmHg media notte
Akkad	1997	90	30-59	transdermico	Estradiolo 50microg	24 ore	↓ 4,2 mmHg sistolica notturna ↓ 4 mmHg Diastolica giornaliera ↓ 4,4 mmHg diastolica notturna

Tabella 2. Studi sull'effetto della terapia estrogenica sulla pressione arteriosa.

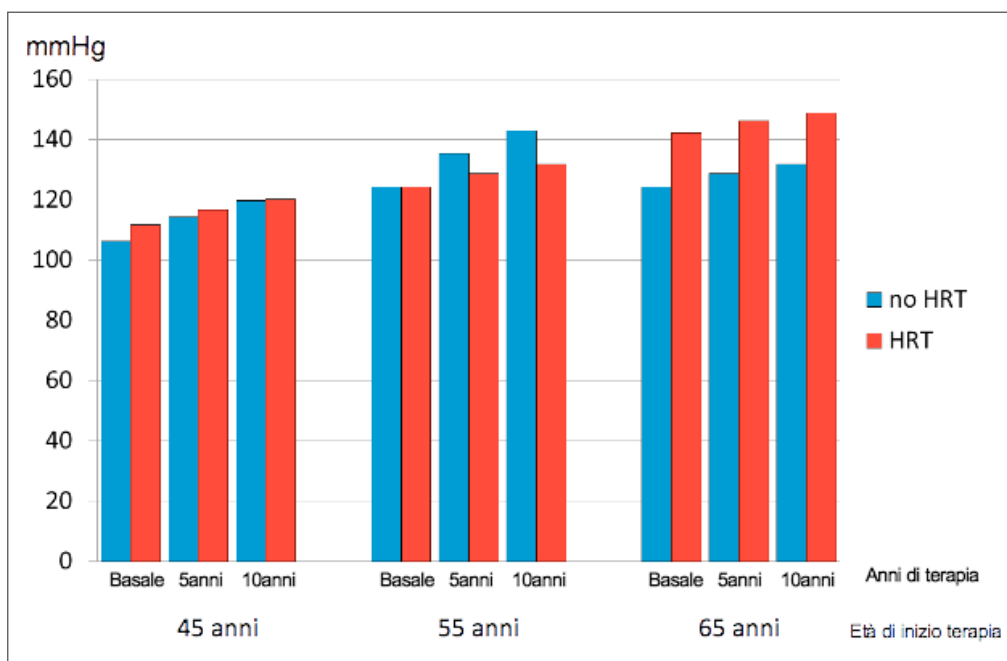


Figura 3. L'assunzione di terapia estrogenica determinava un minore aumento della pressione arteriosa sistolica nelle donne trattate rispetto ai controlli, e tale effetto era correlato con età della paziente e tempo di assunzione della terapia (Scuteri et al. 2001)

		Pazient i	Età	Via somministrazione	Estrogeno	Progestinico	Misurazione	Effetto
Harvey	1999	22	47-60	orale	Estrone solfato 0.625mg Estrone solfato 2.5 mg Ethinilestradiolo 0.02 mg	MPA 10	24 ore	↓ notturna
Harvey	2001	20	53	orale	CEE 0.625 mg	MPA 2.5, 5, 10 mg	24 ore	↓ Diastolica diurna ↓ Media diurna
PEPI	1995	875	45-64	orale	CEE 0.625mg CEE 0.625 mg CEE 0.625 mg	- MPA 10mg Progesterone micronizzato 200mg	singola	↑ sistolica = diastolica
WHI	2000	90755	50-79	orale	CEE 0.625 mg	MPA 2.5mg	singola	↑ 1.5 mmHg sistolica = diastolica
DOPS	2002	1006	45-58	orale	Estradiolo 2mg Estradiolo 2mg	- Noretisterone acetato 1mg	singola	↓ Diastolica ↓ Sistolica
Cacciatore	2001	73	45-57	Orale transdermico	Estradiolo 2mg Estradiolo 50microg	Noretindrone acetato 1mg Noretindrone acetato 50microg	24 ore	↓ diastolica 24h ↓ sistolica 24h
mneck	2000	13910		transdermico+orale	estradiolo transdermico (0.025, 0.05, and 0.1 mg.)	progestinico (NETA, MPA, medrogestone, CMA, dihydrogesterone)	singola	↓ 2-3 mmHg sistolica ↓ 2-3 mmHg diastolica
mneck	2001	52		orale	Estradiolo valerato Estradiolo valerato	- dienogest	singola	= diastolica = sistolica
mneck	1997	416		transdermico + orale	Estradiolo 0.05mg Estradiolo 0.05mg	CMA 2 mg NETA 1 mg	singola	= diastolica = sistolica
Van der Mooren	1996	563		orale	Estradiolo micronizzato (2mg)	Dihydrogesterone (5, 10, 15, 20 mg)	Singola	↓ diastolica ↓ sistolica
White	2006	750	45-75	orale	Estradiolo 1mg Estradiolo 1mg	Drospirenone 2mg Drospirenone 3mg	24 ore	↓ 6.1 mmHg sistolica 24 ore ↓ 4.6 mmHg sistolica 24 ore

Tabella 3. Studi sull'effetto della terapia estroprogestinica sulla pressione arteriosa.

colar modo, sia nelle donne sia avevano già avuto un problema cardiovascolare, che nei controlli, si assiste a un significativo decremento della pressione arteriosa nelle donne che assumevano HRT [88].

Nel Baltimore longitudinal study on aging, uno studio osservazionale, condotto su 226 donne con età media di 64 anni, seguite in media per 5.7+/-5.3 anni, l'effetto protettivo dell'estroprogestinico si esplicava come incremento minore della pressione sistolica nelle donne che assumevano TOS (orale e transdermico) rispetto alle non utilizzatrici (7.6 mmHg per le vs 18.7 mmHg) dopo 10 anni di terapia [10]. L'effetto era, inoltre, intensificato dall'età (Figura 3).

Dal WHI, che valutava 16608 donne tra i 50 e 79 anni, trattate con medrossiprogesterone acetato + estrogeni coniugati equini verso placebo, emergeva che nelle donne che assumono TOS rispetto alle non utilizzatrici o alle donne che avevano sospeso la terapia, la probabilità di sviluppare ipertensione era maggiore del 25%. Da tale studio si rilevava un aumento della pressione sistolica di 1.5 mmHg nelle donne trattate con estroprogestinico rispetto al placebo, senza alterazioni della diastolica, dopo due anni di terapia [89].

Anche lo studio HERS (heart and estrogen/progestin replacement study) effettuato su soggetti con già effetti da patologia cardiovascolare, viene descritto un aumento della sistolica in seguito ad assunzione di TOS.

Nello studio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) valuta l'effetto sul sistema cardiovascolare di

quattro regimi terapeutici (estrogeni coniugati equini, con o senza l'aggiunta di progesterone micronizzato, in formulazione sequenziale o continuata), in 875 donne. Anche se non sono state trovate differenze significative, la media della pressione arteriosa cala lentamente durante il primo anno di studio, per poi aumentare negli anni successivi, in tutti i gruppi, nei quali si nota un parallelo aumento di peso. Da questo studio non emergono differenze legate alla presenza del progestinico [90]. Nello studio DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study), in donne trattate per cinque anni con estradiolo orale, da solo o associato in maniera sequenziale a noretisterone acetato, si osserva un decremento della pressione sistolica o diastolica sia nei gruppi trattati [91] che nel gruppo placebo, senza differenze significative.

Sono numerosi i fattori che possono determinare gli effetti diversi nei vari studi, a partire dal fatto che WHI e PEPI usano estrogeni coniugati equini mentre DOPS ed EPAT usano solo estradiolo.

Da uno studio condotto in donne normotese, in postmenopausa, di età media intorno ai 52 anni, emerge che la pressione arteriosa diminuisce in seguito alla somministrazione di estrone solfato, mentre nel 20% delle donne trattate con estrogeni coniugati equini, si va incontro a un incremento maggiore di 15 mmHg della sistolica e di 10mmHg della diastolica. Anche gli estrogeni coniugati equini contengono una discreta percentuale di estrone solfato (circa 50%), e l'effetto negativo deve essere attribuibile alle alte quantità dei derivati dell'equi-

lina (30-40%) o ad altri componenti animali che normalmente non si riscontrano nella donna. Inoltre non tutte le donne rispondono negativamente alla terapia con estrogeni coniugati, e questo sembra verosimilmente legato a una predisposizione personale [92]. Come questo, lo stesso gruppo pubblica un altro lavoro a conferma dell'effetto negativo legato all'utilizzo di estrogeni coniugati equini [93]. Pines osserva un decremento della pressione arteriosa dopo una singola somministrazione di 4mg sublinguali di estradiolo nelle sole donne ipertese rispetto alle normotese [94].

Inoltre da questi studi comincia a emergere il possibile ruolo del progestinico, infatti, l'EPAT non usa progestinico, mentre nel PEPI e WHI è usato il medrossiprogesterone acetato associato a estrogeni coniugati equini. Nello studio EPAT sono valutate anche donne che assumevano altri farmaci antipertensivi e non è descritta modificazione della pressione con l'associazione dell'estrogeno.

B2- In uno studio sulla pressione arteriosa nelle 24 ore, il gruppo di Harvey ha voluto verificare se esistesse differenza negli effetti prodotti dalla somministrazione di estrogeno naturale o sintetico, e somministrando a 22 pazienti, in maniera randomizzata e successiva, 0.625mg di estrone solfato o 2.5mg di estrone solfato, o 0.02mg di etinilestradiolo, per 4 settimane insieme a 10mg di MPA aveva riscontrato un decremento della pressione notturna [95] con le tre formulazioni.

C1- ESTRADIOLO TRANSDERMICO (TABELLA 2)

Esiste un lavoro, condotto su 46 donne, sottoposte a isteroanessectomia, trattate con estradiolo 50microg TTS, divise in fumatrici e non fumatrici, nelle quali viene dimostrato un decremento della pressione diastolica e sistolica notturna nelle donne fumatrici [96], probabilmente per azione sulla sintesi di fattori endoteliali responsabili della modificazione del tono vascolare, come NO o endotelina 1.

C2- Alla fine degli anni novanta è stato descritto un importante effetto positivo degli estrogeni somministrati per via transdermica sulla pressione arteriosa di donne normotese

in postmenopausa, non solo per quello che riguarda il decremento dei suoi valori, ma soprattutto perché l'effetto era maggiormente marcato la notte, con un ripristino di un corretto ritmo circadiano nel 50% delle donne, un effetto sicuramente protettivo sul sistema cardiovascolare [97]. In questo lavoro, dopo 8 settimane di trattamento con 50 microg di estradiolo transdermico si assisteva, in 18 donne in menopausa normotese, a un decremento notturno della pressione di 14.3 mmHg per la sistolica ed 11.6 mmHg per la diastolica e 10.8 mmHg per la media (Figura 4).

D- CONFRONTO DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

I dati di confronto sulla via di somministrazione sono discordanti, perché da una parte esistono lavori che descrivono un miglioramento della pressione arteriosa sia con la somministrazione orale sia transdermica dell'estrogeno [98], mentre altri autori non descrivono modificazioni in seguito alla terapia, incolpando la terapia orale di attivare il sistema renina angiotensina [99]. Gli estrogeni sembrano modulare i livelli di angiotensina I converting enzyme, determinando un aumento della produzione di angiotensina II e conseguente peggioramento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [100]. La somministrazione per via transdermica non determina tal effetto. Akkad, analizzando gli effetti di terapia estrogenica in novanta donne ovariectomizzate, riscontra una diminuzione della pressione dopo sei mesi di terapia transdermica (-4.2 mmHg per la sistolica notturna, - 4 mmHg per la diastolica giornaliera, -4.4 per la diastolica notturna), mentre non otteneva risultati con la terapia orale [101].

1- MISURAZIONE NELLE 24 ORE (TABELLA 2 E 3)

Tra gli studi che tentano di mettere a confronto terapia orale e transdermica, ne esiste uno randomizzato condotto su 73 donne normotese, ove emerge che la terapia sequenziale combinata, somministrata sia per via orale (2mg estradiolo) che transdermica (50 micro di estradiolo) associati a noretindrone acetato, determina già dopo due mesi

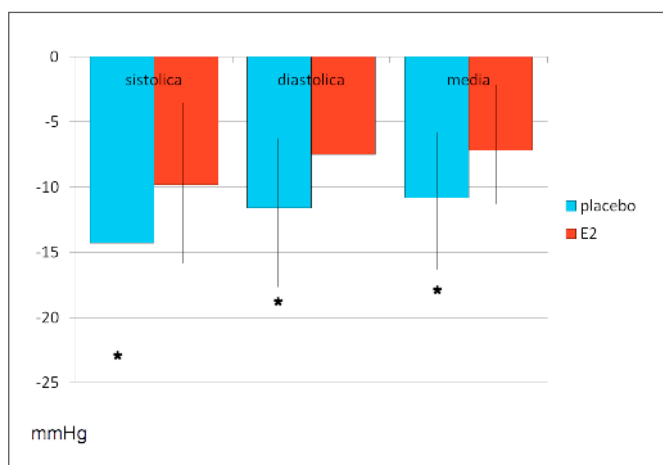


Figura 4. Effetto sulla pressione arteriosa notturna della somministrazione transdermica di 50microgr/die di estradiolo (Cagnacci et al. 1999)

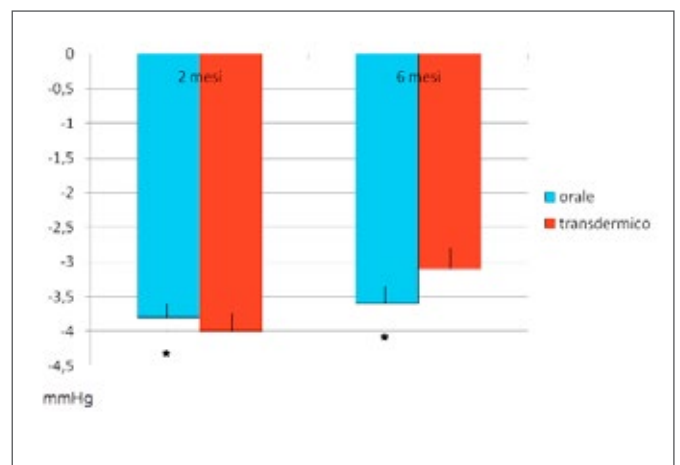


Figura 5. Decremento della pressione sistolica giornaliera sia dopo terapia orale che transdermica (Modificato da Cacciatore et al. 2001)

un decremento della pressione giornaliera di 3-4 mmHg, e che tale diminuzione si mantiene nelle donne che assumono terapia orale anche dopo 6 mesi. Tale diminuzione non sembra avere rapporto con età o BMI. La pressione diastolica giornaliera diminuisce in maniera significativa nei primi due mesi, per poi tornare a valori basali, e l'effetto maggiore si vede nelle donne con pressioni di partenza maggiori. Da questo lavoro non emergono effetti sulla pressione notturna [98]. Figura 5. Paakari nel 1996 descrive, dopo otto settimane di trattamento con estradiolo, transdermico o orale associato a noretisterone acetato, un significativo decremento della pressione sistolica delle 24 ore (4-5 mm Hg), così come studi più recenti affermano che la terapia transdermica determina un decremento della pressione delle 24 ore di 4-5 per la sistolica e 2-3 mmHg per la diastolica [81].

E- IMPATTO DELLA COMPONENTE PROGESTINICA

Sono pochi gli studi che hanno investigato l'effetto del progestinico sull'albero vascolare, in parte a causa della varietà delle molecole e della loro farmacocinetica, ma già nel 1985 si descriveva un effetto antipertensivo del progestinico somministrato per via orale a quattro donne in postmenopausa e sei uomini ipertesi [102]. Dai risultati del WHI si era supposto che il progestinico potesse antagonizzare gli effetti positivi vasodilatatori dell'estrogeno, inducendo quindi vasocostrizione. Associati a questi, s'ipotizzavano altri meccanismi che potessero intervenire direttamente nel metabolismo e promuovere complicazioni spinte verso l'aterosclerosi.

Gli effetti dei progestinici, come già accennato, dipendono dalle proprietà farmacocinetiche, dall'emivita, dalla dose utilizzata, dal picco di assorbimento. Inoltre anche la via di somministrazione può incidere sugli effetti, e, infatti, esistono studi che dimostrano come la somministrazione orale del progestinico antagonizzi gli effetti positivi della terapia estrogenica, mentre la somministrazione transdermica non ha tal effetto [57]. Qui valuteremo la somministrazione orale.

Anche per il progestinico vale la stessa regola degli estrogeni, cioè che per buona parte l'effetto negativo dipende da danni o lesioni vascolari già instaurati. Quindi in base al gruppo di pazienti scelte si possono avere risultati completamente diversi e dimostra perché a volte non si osservano effetti negativi in donne sane [103].

E1- Su un gruppo di 416 donne normotese, è stato investigato l'effetto di clormadinone acetato (2 mg al giorno), un C21 gestagene con proprietà antiandrogeniche, e noretisterone acetato (1 mg al giorno), un C19 gestagene, con proprietà androgeniche, combinati in maniera sequenziale con estradiolo transdermico (0.05 mg al giorno). Dopo quattro mesi di trattamento non si riscontravano differenze [104]. Anche il dienogest, un C19 gestagene con componente antiandrogenica, non ha dimostrato effetti significativi sulla pressione. Questo veniva descritto attraverso uno studio randomizzato, che confrontava 0.5, 1, 2, 3, e 4mg di dienogest somministrato in formulazione combinata continua insieme ad estradiolo e trattate per sei mesi [105]. Questo studio è stato completato da uno successivo in cui si confrontavano anche gli effetti del progestinico rispetto alla ionoterapia con solo estradiolo [106], senza riscontrare differenze tra i due gruppi, a sostegno di un effetto

neutro, e comunque non antagonista, da parte del progestinico sugli effetti vasodilatatori degli estrogeni.

Il gruppo di Keneman ha valutato 563 donne in postmenopausa trattate con estradiolo micronizzato (2mg) combinato in sequenziale con diidrogesterone, in vari dosaggi. Dopo sei mesi si assisteva a un'esplicita diminuzione della pressione, sia sistolica che diastolica, ma dopo un anno, nel gruppo che assumeva 10 mg di diidrogesterone si riscontrava un incremento della pressione arteriosa, sistolica e diastolica, di 2-3 mmHg [107]. In realtà esistono altri studi che dimostrano come dosaggi tra i 5 e 20 mmg di diidrogesterone associati a 1 o 2 mg di estradiolo abbiano un impatto metabolico neutro sulla pressione arteriosa [108]. Valutando gli effetti dei progestinici in funzione della dose, si è verificato, in uno studio prospettico randomizzato, come 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 mg al giorno di clormadinone acetato non avessero effetti diversi sulla pressione arteriosa di 159 donne in postmenopausa [109].

E2- PRESSIONE NELLE 24 ORE (tabella 4)

Esiste un lavoro di Harvey condotto su 20 donne normotese, di età media 53 anni, trattate per 4 settimane con MPA 2.5, 5, 10 mg e placebo, assunti per 14 giorni al mese, ed associati a 0.625 mg di estradiolo somministrato giornalmente. Non si notano modificazioni della pressione ambulatoriale in base al dosaggio del progestinico, ma esiste un decremento dose dipendente della pressione giornaliera diastolica e media [110] (Figura 6)

Il drospirenone è un progestinico derivato dallo spironolattone, che ha un'azione anti-minerale corticoide, con effetto diuretico risparmiatore di potassio simile allo spironolattone; potrebbe intervenire nel controllo della ritenzione idrica, dell'aumento ponderale, e dell'aumento della pressione arteriosa. Effetto simile può essere ottenuto dal progestinico naturale.

Sono diversi i lavori che hanno evidenziato un ruolo positivo da parte del drospirenone nel ridurre i valori pressori [111-112]. In uno studio randomizzato, multicentrico, doppio cieco, il gruppo di White dimostra che il drospirenone (3mg) associato a 17beta-estradiolo (1mg) determina un decremento della pressione arteriosa, ambulatoriale e delle 24 ore [113]. Poi, lo stesso gruppo descrive un decremento di, rispettivamente, 6.1 e 4.7 mmHg della pressione sistolica giornaliera con 2 e 3 mg di drospirenone associati ad 17 beta estradiolo [112].

Successivamente, gli stessi autori hanno voluto valutare gli effetti di tale terapia sulla pressione mattutina, un parametro indipendentemente associato alla patologia cardiovascolare, in donne con ipertensione lieve o moderata. E, in effetti, si assiste ad un decremento della pressione sistolica (da 8.1 mmHg con 3 mg di drospirenone a 4.4 mmHg con 1 mg) e diastolica (da 4.4 mmHg con 3 mg di drospirenone a 3.2 mmHg con 1 mg) mattutina, tra le 06:00 e le 10:00, con valori sovrapponibili a quelli ottenuti con terapie antipertensive classiche (5-6mmHg) [114]. Figura 7. Da questo studio emerge che l'effetto antipertensivo è stimolato più dal drospirenone rispetto al 17beta-estradiolo, ed è dose dipendente: 2mg risultano essere la dose minima efficace per ottenere effetto sulla pressione. La spiegazione sarebbe legata al fatto che il drospirenone agisce sul sistema renina-angiotensina, la cui attivazione avverrebbe per lo più di notte e nella prima mattinata.

L'associazione di drospirenone (3mg) ed enalapril sommini-

		pazienti	Via somministrazione	estrogeno	progestinico	misurazione	Effetti
Kornhauser	1997	55	Orale Orale + im	Estradiolo valerato 10mg Estradiolo valerato 4mg	- Prasterone enantato 200mg	singola	↑ sistolica ↑ diastolica
Luotola	1983	40	Orale	Estradiolo micronizzato 2mg Estradiolo micronizzato 4mg		singola	↓ diastolica ↓ sistolica
Jespersen	1993	24	orale	Estradiolo Estradiolo + estrone	- Noretisterone acetato	singola	↓ sistolica = diastolica
Van der Mooren	1996	99	orale	Estradiolo	diidrogesterone	singola	↑ 6.8 mmHg sistolica ↑ 8.6 mmHg diastolica
Foidart	1991	92	TTS + orale	Estradiolo 50microgr	MPA 10 mg	singola	= diastolica = sistolica
kaya	2006	66	orale	Estradiolo 1mg	Diidrogesterone 10mg	24 ore	↓ sistolica 24 ore ↓ diastolica 24 ore ↓ media 24 ore diastolica giornaliera ↓ sistolica notturna ↓ media notturna
Mercurio	1998	30	transdermico	17β-Estradiolo 50microg		24 ore	↓ diastolica 24h ↓ sistolica 24
Affinito	2001	60	transdermico	17β-Estradiolo 50microg	MPA (10mg)	24 ore	↓ diastolica giornaliera ↓ sistolica giornaliera

Tabella 4. Studi sull'effetto della terapia estroprogestinica sulla pressione arteriosa nelle ipertese.

strata per due settimane in 24 donne sane, non fumatrici, in postmenopausa determinava una significativa riduzione di sistolica e diastolica, se paragonata al placebo [115]

In un altro studio multicentrico su 230 donne ipertese, l'associazione di drospirenone con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, determinava una significativa diminuzione della pressione arteriosa rispetto al placebo [116].

DONNE IPERTESE TERAPIA ESTROGENICA

Il primo studio randomizzato, controllato verso placebo, su donne ipertese in menopausa è di Luotola e descrive un decremento di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, sia in 20 donne normotese che in 20 ipertese dopo 4 settimane di trattamento con 2mg o 4mg di estradiolo micronizzato, con un effetto maggiore nelle donne ipertese [117].

Mercurio et al. nel 1998, in uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato gli effetti della terapia orale transdermica (50microg 17beta estradiolo) versus placebo in 30 donne ipertese di età media 55 anni. La somministrazione di estradiolo ha determinato un decremento significativo della pressione sistolica e diastolica delle 24 ore, e soprattutto ha ripristinato la riduzione

notturna fisiologica della pressione arteriosa, con un decremento notturno superiore al 10% nei gruppi di non dippers [118]. Non tutti gli studi sono concordi in questo senso, infatti, esiste un lavoro di Kornhauser che non descrive nessun cambiamento di pressione dopo 90 giorni di terapia, in 55 donne con ipertensione lieve, trattate per tre mesi con iniezione mensile di 10mg di estradiolo valerato [119].

TERAPIA ESTROPROGESTINICA

Via orale

Jespersen verifica gli effetti della somministrazione di estrogeni in donne ipertese e li confronta con il trattamento con estradiolo e noretisterone acetato [120]. Nelle donne normotese non si osservano variazioni di rilievo, mentre nelle donne ipertese si assiste a una diminuzione della sistolica durante il trattamento con estradiolo, associato o no al progestinico, mentre non si hanno modificazioni della pressione diastolica. Al contrario, Van der Mooren afferma che la somministrazione di estradiolo e diidrogesterone, in un gruppo di 99 donne ipertese, determina l'aumento rispettivamente di 6.8 and 8.6 mm Hg per la pressione sistolica e diastolica [107].

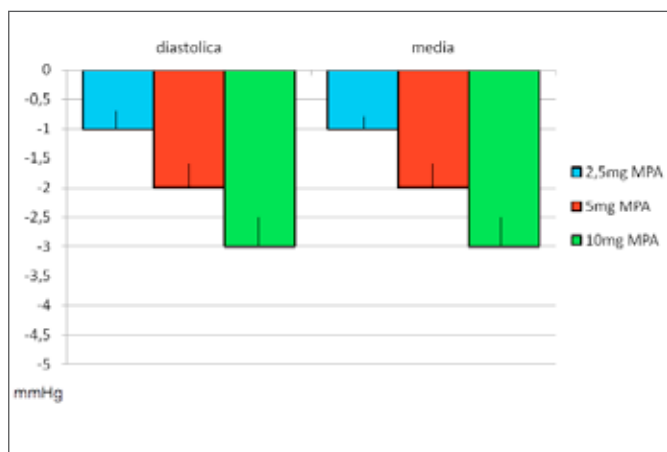


Figura 6. Decremento della pressione diastolica e media diurna rispetto al placebo con diversi dosaggi di medrossiprogesterone acetato (Modificato da Harvey et al. 2001)

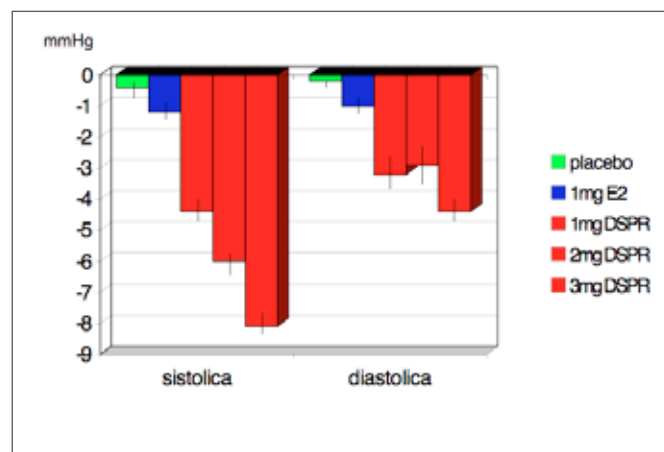


Figura 7. Decremento della pressione mattutina (6:00-10:00) con 17β-estradiolo senza e con dosaggi crescenti di drospirenone (Modificato da White et al. 2008)

Dallo studio osservazionale italiano ICARUS (Italian Climacteric Research Study Group), condotto su 9309 donne, emerge un significativo decremento della pressione arteriosa sia nelle donne normotese che ipertese [121].

Via transdermica

Usando estradiolo transdermico in donne ipertese, non si assiste ad un incremento significativo di sistolica o diastolica durante sei mesi di terapia [122]. Da uno studio di Mueck condotto su 13910 donne in climaterio, alcune ipertese (1516) in terapia, trattate con estradiolo transdermico (0.025, 0.05, and 0.1 mg al giorno) con o senza la supplementazione di progestinico (NETA 47.2%, MPA 23.8%, medrogestone 10.8%, CMA 2.0%, diidrogesterone 1.5%), si vede come dopo due mesi di terapia non si osservi nessun effetto nel gruppo delle donne normotese, e non viene descritto nessun effetto negativo da parte del progestinico, mentre si osserva un decremento della pressione sistolica e diastolica di 2-3 mmHg nelle donne ipertese. E nelle donne che avevano una diastolica basale >100 mm Hg, si assiste a un decremento di 7 mm Hg per la sistolica, e 9 mm Hg per la diastolica, con decremento maggiore 10 mm Hg della diastolica nel 39% delle donne [123].

PRESSIONE NELLE 24 ORE

Uno studio condotto in Turchia su 66 donne in postmenopausa con ipertensione lieve o moderata trattate con 1mg al giorno di 17beta estradiolo, associato a 10 mg di diidrogesterone versus placebo e studiate per 12 mesi, dimostra una diminuzione della pressione arteriosa delle 24 ore sia sistolica che diastolica che media, in donne trattate con HRT, con decremento sia dei valori diurni che notturni. [124]. Un effetto positivo sulla pressione arteriosa viene descritto anche da uno studio canadese che dimostra come nelle donne, non dippers che assumeva terapia ormonale, si assisteva a un maggiore decremento della pressione arteriosa giornaliera ma minore notturna [125].

Da uno studio di Harvey del 2000, condotto su 14 donne con ipertensione di primo e secondo grado e trattate con CEE (0.3,

0.625, 1.25 mg) per 4 settimane, associato a 10 mg di MPA per 14 giorni al mese, si assiste ad un decremento della pressione sistolica e diastolica con 0.625 mg di estradiolo, ma non si assiste allo stesso effetto per le misurazioni delle 24 ore [126]. Affinito ed il suo gruppo, nel 2001 descrivono gli effetti della terapia estrogenica transdermica su 60 donne ipertese. Dopo tre e sei mesi di terapia sequenziale, si assiste ad un decremento significativo della sistolica e diastolica giornaliera [127]

Il gruppo di Mueck nel 2004 revisiona tutta la letteratura dal 1960 sul rapporto tra ipertensione e menopausa e rivalutando studi caso-controllo e cross sezionali, con terapia orale e transdermica, arriva a dimostrare che in corso di HRT non si assiste a un consistente aumento della pressione arteriosa [128].

Paragonando la pressione giornaliera con quella notturna, sembra emergere che nelle donne normotese l'effetto della somministrazione degli estrogeni sia maggiore di notte e il decremento pressorio notturno venga amplificato [17], mentre nelle donne ipertese in terapia, la riduzione è maggiormente amplificata durante il giorno. [78, 95, 127].

CONCLUSIONI

Non è ancora del tutto chiaro il rapporto che lega menopausa, assetto ormonale, età e pressione arteriosa, e sono numerosi e non del tutto noti e spiegati i meccanismi con i quali estrogeno e progestinico intervengono sulla modulazione della pressione arteriosa.

Anche se non tutti gli studi sono concordi negli effetti della terapia ormonale sostitutiva, la somministrazione di estrogeni e progestinico non sembra avere effetti negativi sulle donne normotese, e sembra essere sicura anche per le donne ipertese. L'ipertensione, quindi, non è da ritenersi una controindicazione alla prescrizione di terapia ormonale, anche se viene richiesto un attento monitoraggio nei primi mesi di somministrazione della terapia. Inoltre, come ormai uso comune, è raccomandabile utilizzare formulazioni transdermiche e con un basso dosaggio di ormoni, e preferire i composti con caratteristiche più simili a estrogeno e progesterone naturale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Verdecchia P; Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
2. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103:1245-1249.
3. World Health Report 2012
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
6. 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;151:584-593.
7. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53:688-708.
8. Meyer MR, Haas E, Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension*. 2006;47:1019-26
9. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:427-433.
10. Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2001; 21;135:229-38.
11. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens*. 1996;14:729-736.
12. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:161-9
13. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Bascelli A, Schiavon L, Guidotti F, Saugo M, Giacomazzo M, Martini B, Mazza A, D'este D, Pessina AC. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens*. 2008; 26:1983-92.
14. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas*. 2000;34:25-32.
15. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005; 23:2269-2276.
16. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008;51:952-9.
17. Cagnacci A, Zanin R, Cannoledda M, Generali M, Caretto S, Volpe A. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures. *Fertil Steril*. 2007;88:1603-8.
18. Cagnacci A, Cannoledda M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric*. 2012;15:157-62.
19. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:226-31.
20. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens*. 2008; 26:1976-82.
21. Gustafsson JA. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:479-85.
22. Barkhem T, Nilsson S, Gustafsson JA. Molecular mechanisms, physiological consequences and pharmacological implications of estrogen receptor action. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:19-28.
23. Brouchet L, Krust A, Dupont S, Chambon P, Bayard F, Arnal JF. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery injury through estrogen receptor- α but not estrogen receptor- β . *Circulation*. 2001; 103:423-8.
24. Pare G, Krust A, Karas RH, Dupont S, Aronovitz M, Chambon P, Mendelsohn ME. Estrogen receptor- α mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res*. 2002; 90:1087-92.
25. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-7.
26. Booth EA, Obeid NR, Lucchesi BR. Activation of estrogen receptor-alpha protects the in vivo rabbit heart from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289:H2039-47.
27. Bolego C, Vegeto E, Pinna C, Maggi A, Cignarella A. Selective agonists of estrogen receptor isoforms - new perspectives for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2192-9.

28. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. 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.
29. Vegeto E, Belcredito S, Etteri S, Ghisletti S, Brusadelli A, Meda C, Krust A, Dupont S, Ciana P, Chambon P, Maggi A. Estrogen receptor- α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:9614-9.
30. Darblade B, Pendaries C, Krust A, Dupont S, Fouque MJ, Rami J, Chambon P, Bayard F, Arnal JF. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the α -, but not β -, estrogen receptor *Circ Res* 2002; 90:413-9.
31. Geary GG, McNeill AM, Ospina JA, Krause DN, Korach KS, Duckles SP. Genome and hormones: gender differences in physiology. Selected contribution: cerebrovascular NOS and cyclooxygenase are unaffected by estrogen in mice lacking estrogen receptor- α *J Appl Physiol.* 2001 91:2391-9.
32. Gustafsson JÅ. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:479-85.
33. Cruz MN, Agewall S, Schenck--Gustafsson K, Kublickiene K. Acute dilatation to phytoestrogens and estrogen receptor subtypes expression in small arteries from women with coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2008;196 49-58
34. Zhu Y, Bian Z, Lu P, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgins J, Shaul PW, Thoren P, Smithies O, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science.* 2002;295:505-8.
35. Zhai P, Eurell TE, Cooke PS, Lubahn DB, Gross DR. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor- α knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H1640-7.
36. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase *Endocrine Reviews.* 2002; 23:665-86.
37. English JL, Jacobs LO, Green G, Andrews TC. Effect of the menstrual cycle on endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in normal young women *Am J Cardiol.* 1998; 82:256-8.
38. Chan NN, MacAllister RJ, Colhoun HM, Vallance P, Hingorani AD. Changes in endothelium-dependent vasodilatation and α -adrenergic responses in resistance vessels during the menstrual cycle in healthy women *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2499-504.
39. Pinto S, Virdis A, Ghiadoni L, Bernini G, Lombardo M, Petraglia F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women *Hypertension.* 1997; 29:268-73.
40. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function *Circulation.* 1998; 97:1234-8.
41. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy *Am J Cardiol.* 1994; 73:951-2.
42. Best PJ, Berger PB, Miller VM, Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women *Ann Intern Med.* 1998; 128:285-8.
43. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE. Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca^{2+} -dependent K^{+} channels *Circ Res.* 1996; 79:1024-30.
44. Freay AD, Curtis SW, Korach KS, Rubanyi GM. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by estrogen in depolarized rat and mouse aorta: role of nuclear estrogen receptor and Ca^{2+} uptake *Circ Res.* 1997; 81:242-8.
45. Crews K, Khalil RA. Gender-specific inhibition of Ca^{2+} entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999 ; 26 : 707-715
46. Florian M, Freiman A, Magder S. Treatment with 17β -estradiol reduces superoxide production in aorta of ovariectomized rats *Steroids.* 2004; 69:779-87.
47. Lam KK, Ho ST, Yen MH. Tetrahydrobiopterin improves vascular endothelial function in ovariectomized rats *J Biomed Sci.* 2002; 9:119-125.
48. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF J. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17β estradiol: requirement for estradiol modification *Circulation.* 1997; 95:1378-85.
49. Razandi M, Pedram A, Merchenthaler I, Greene GL, Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors exist and functions as dimers. *Mol Endocrinol.* 2004;18:2854-65.
50. Joy S, Siow RC, Rowlands DJ, Becker M, Wyatt AW, Aaronson PI, Coen CW, Kallo I, Jacob R, Mann GE. The isoflavone Equol mediates rapid vascular relaxation: Ca^{2+} -independent activation of endothelial nitric-oxide synthase/Hsp90 involving ERK1/2 and Akt phosphorylation in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281:27335-45.
51. Wenner MM, Stachenfeld NS. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women. *J Physiol.* 2012;590:5949-61.
52. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res.* 2005; 97:1046-1054
53. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:388-94.
54. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. *Hypertension.* 1995;25:848-53.
55. Ylikorkala O, Cacciatore B, Paakkari I, Tikkanen MJ, Viinikka L, Toivonen J. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. *Fertil Steril.* 1998;69:883-8.

56. Koledova VV, Khalil RA. Sex hormone replacement therapy and modulation of vascular function in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007; 55:777-789
57. Seeger H, Mueck AO, Teichmann AT, Lippert TH. Effect of sequential estrogen/progestin treatment on biochemical vasoactive markers in postmenopausal women comparino oral and transdermal application. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:17-20.
58. Viinikka L, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T, Ylikorkala O. Different effects of oral and transdermal hormonal replacement on prostacyclin and thromboxane A2. *Obstet Gynecol.* 1997;89:104-7.
59. Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J.* 1998;330:1097-105.
60. Jiang CW, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Progesterone induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1992;211:163-7
61. Mueck AO, Seeger H. Progestogens and target tissues: vascular systems. *Maturitas.* 2009;62:356-61.
62. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension.* 1996;28:576-582.
63. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1636-40.
64. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Sasaki S, Kodama I, Sakashita T, Tsuda M, Ohama K. Estrogen replacement therapy in postmenopausal women augments reactive hyperemia in the forearm by reducing angiotensin converting enzyme activity. *Atherosclerosis.* 2001;158(2):391-7.
65. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon III RO (1994) Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women *Circulation* 89:2545-51.
66. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, Crisby M, Nahar N, Nisell H, Poston L (2005) Small artery endothelial dysfunction in post-menopausal women: in vitro function, morphology and modification by estrogen and SERMs *J Clinl Endocrinol Metab* 90:6113-22.
67. Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER (2005) Estrogen induces vascular wall dilation *J Biol Chem* 280:19704-10.
68. Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas,* 57 (2007), 31-34
69. Oelkers W. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroide* 1996;61:166-71
70. Chidambaram M, John A. Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, Miller JA. Variation in the Renin Angiotensin System throughout the Normal Menstrual Cycle *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 446-52.
71. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension.* 2004 May;43(5):918-23.
72. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2002;53:688-708.
73. Schunkert H, Danser AHJ, Hense HW, Derckx FHM, Kurzinger S, Riegger GA. J. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women *Circulation.* 1997; 95:39-45.
74. Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T, Viinikka L Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1 *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:3384-7.
75. Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H, Böhm M Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998, 97: 2197-2001
76. Crane MG, Harris JJ. Effects of estrogens and gestagens on the renin-aldosterone system. In Fregly MJ, Fregly MS, eds. *Oral Contraceptives and High Blood Pressure.* Gainesville, Florida: Dolphin Press, 1974
77. Peche`re-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004;17: 994-1001
78. Rosano GM, Fini M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:248-56
79. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1168-74
80. Scuteri A, Stuehlinger MC, Cooke JP, Wright JG, Lakatta EG, Anderson DE, Fleg JL. Nitric oxide inhibition as a mechanism for blood pressure increase during salt loading in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens.* 2003;21:1339-46.
81. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006 Oct;8(5):368-76.
82. Gragasin FS, Xu Y, Arenas IA, Kainth N, Davidge ST. Estrogen reduces angiotensin II-induced nitric oxide synthase and NAD(P)H oxidase expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23: 38-44.
83. Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News.* 2012 ;(208-209):71-6.
84. Pimienta E. Hypertension in women. *Hypertension Research.* 2012; 35:148-52.
85. Fung MM, Poddar S, Bettencourt R, Jassal SK, Barrett-Connor E. A cross-sectional and 10-year prospective study of postmenopausal estrogen therapy and blood pressure, renal function, and albuminuria: the Rancho Bernardo Study. *Menopause.* 2011;18(6):629-37.
86. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause.* 2005;12:728-33.
87. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H,

- Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
88. Windler Eberhard, Zyriax Birgit-Christiane, Eidenmuller Britta, Boeing Heiner. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study—A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 57 (2007) 239–246
89. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, Francis J, Grimm R, Kotchen T, Langer R, Lasser N. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-9.
90. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
91. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure: a randomised controlled study. *Maturitas* 2003;46:123- 132.
92. Wren BG, Routledge DA. Blood pressure changes: oestrogens in climacteric women. *Med J Aust*. 1981;2(10):528-31.
93. Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of post-menopausal women. *Maturitas*. 1983;5:135-42.
94. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Shapira I, Averbuch M, Eckstein N, Motro M, Levo Y, Ayalon D. The effects of sublingual estradiol on left ventricular function at rest and exercise in postmenopausal women: an echocardiographic assessment. *Menopause*. 1998;5:79-85.
95. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 1999;17:405-11.
96. Driul L, Stella A, Marchesoni D. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in postmenopausal smokers and non-smokers on hormone therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jul;90:82-3.
97. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol*. 1999;276:H1355-60
98. Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):904-9.
99. Paakari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Cacciatore B, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Comparison of the effect of transdermal and oral HRT on ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Maturitas* 27 (1996) F176 (Suppl).
100. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:97-103.
101. Proudler AJ, Cooper A, Whitehead M, Stevenson JC. Effects of oestrogen-only and oestrogen-progestogen replacement therapy upon circulating angiotensin I-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:30-5.
102. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, De Trafford JC, Brincat S, Parsons V, Studd JW. Natural progesterone and antihypertensive action. *Br Med J*. 1985; 290:13-4.
103. Kuhl H. Vascular effects of progestogens—biochemistry versus epidemiology. *Zentralbl Gynakol* 1999;121:67–78.
104. Deuringer FU, Mueck AO, Mueck S, Seeger H, Wallwiener D. Progestin effect on blood pressure during combination with transdermal estradiol—chlormadinone acetate vs. norethisterone acetate. In: Aso T, Taketani TYY, Tanaka TSH, Maehara S, editors. Ninth Int Menopause Soc World Congr. Italy: Monduzzi Editore S.p.A. Bologna; 2000. p. 177–81.
105. Mueck AO, Gräser T, Seeger H, et al. Is there a dose-dependent effect of dienogest, continuously combined with estradiol valerate, on blood pressure? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:S36.
106. Mueck AO, Seeger H, Lüdtke R, Gräser T, Wallwiener D. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal HRT: estradiol vs. estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001;38:305–13.
107. Van der Mooren MJ. The influence of postmenopausal oestradiol-dydrogesterone therapy on blood pressure. *Maturitas* 1996;27(Suppl):99.
108. Kessel H, Kamp O, Kenemans P, et al. Effects of 15 months of 17beta-estradiol and dydrogesterone on systolic cardiac function according to quantitative and Doppler echocardiography in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:910–6.
109. Mueck AO, Seeger H, Gräser T, Deuringer FU, Oettel M, Lippert TH. Chlormadinone acetate vs. norethisteroneacetate sequentially combined with oral or transdermal estradiol replacement. *NS Arch Pharmacol Toxicol* 1997;356:R5–6.
110. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of cyclical medroxyprogesterone on blood pressure in postmenopausal women. *J Hum Hypertens*. 2001 May;15(5):313-21.
111. Archer DF. Drospirenone, a progestin with added value for hypertensive postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:352-4.
112. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17b-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246–53

113. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 β -estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005;112:1979–84
114. White WB, Hanes V, Mallareddy M, Chauhan V. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:20-7.
115. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002;15:816–22
116. Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:66-70.
117. Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 beta substitution. *Ann Clin Res*. 1983;15 Suppl 38:1-121.
118. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:909-13.
119. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Pérez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:405-11.
120. Jespersen CM, Arnung K, Hagen C, Hilden T, Nielsen F, Nielsen MD, Giese J. Effects of natural oestrogen therapy on blood pressure and renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive menopausal women. *J Hypertens*. 1983;1:361-4.
121. de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzzi E. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group. *Atherosclerosis*. 1999;147:147-53.
122. Foidart JM. Effects of estraderm TTS 50 plus medroxyprogesterone acetate on blood pressure in hypertensive postmenopausal women. In: *Cardiovascular disease and HRT. New perspectives*. UK: Samsioe G. Parthenon; 1991. p. 41–4.
123. Mueck AO, Deuringer FU, Seeger H, Wallwiener D. Transdermal estradiol/oral progestin: blood pressure in 13910 patients. *Maturitas* 35(2000) S63 Suppl).
124. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric*. 2006 ;9(6):437-45.
125. Wong J, Wong S, Handa P, Abbott C. Hormone replacement use, arterial distensibility, cardiac structure and circadian blood pressure profile in menopausal women. *Blood Press*. 2005;14(1):12-20.
126. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of conjugated equine oestrogen on blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Press*. 2000;9:275-82.
127. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas*. 2001;40:75-83.
128. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49:189-203.