

# La terapia ormonale sostitutiva (TOS): i vantaggi dell'utilizzo dell'estradiolo e del progesterone bioidentico

Martina Foschi, Giulia Groccia, Maria Laura Rusce, Valeria Vescovi, Benedetta Righi, Claudia Aio, Alessandra Sponzilli, Veronica Setti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani  
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,  
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## ABSTRACT

{ITA} La terapia ormonale sostitutiva (TOS) rappresenta oggi il trattamento più ottimale per affrontare e minimizzare i sintomi della transizione menopausale. La TOS è la combinazione di estradiolo o estrogeni coniugati equini (CEE) con dei progestinici o con il progesterone micronizzato. La disponibilità di progestinici diversi ma tutti di sintesi permette di avere effetti endometriali ottimali ma non sempre sono adeguati per le azioni su altri distretti. Al contrario la disponibilità del progesterone naturale ha invece permesso di migliorare gli effetti terapeutici della TOS in quanto l'organismo riconosce nel componente micronizzato una molecola "bio identica" e quindi uguale a quella che originava dall'ovaio.

Questa review si propone quindi di valutare i vantaggi dell'uso di componenti bio equivalenti come E2 e progesterone micronizzato nella TOS rispetto alle combinazioni con E2 o CEE e progestinici di sintesi.

{ENG} Hormonal Replacement Therapy (HRT) is nowadays the most appropriate treatment to face and minimize menopausal symptoms. HRT is made by the combination of estradiol or conjugated equine estrogens (CEE) with progestins or micronized progesterone. The availability of various synthetic progestins grants to have optimal effects on the endometrium but not always they are adequately acting on other districts. On the contrary the chance to have the availability of natural progesterone as micronized preparation permits to have better therapeutic effects of HRT on menopausal symptoms since female biology recognises a such progesterone as a bio-identical compound, similar to what previously secreted by the ovaries.

This review aims to sustain the positive effects induced by the use of HRT based on bio-identical compounds such as estradiol and micronized progesterone in comparison with the combination of estradiol or CEE with progestins.

## INTRODUZIONE

Nell'ultimo secolo, l'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato che le donne trascorrono circa un terzo della loro vita in menopausa. Sebbene, nella maggior parte dei casi, si tratti di un processo fisiologico, ciò ha reso sempre più necessario l'introduzione di nuove strategie terapeutiche volte a migliorare l'invecchiamento in condizioni di buona salute, definito come una ridotta probabilità di ammalarsi, mantenendo buone abilità cognitive e fisiche e una partecipazione attiva alla vita sociale.

La menopausa è una condizione programmata dall'organismo e inizia in media intorno ai 50 anni e viene definita come l'assenza della mestruazione per un periodo pari almeno di 12 mesi. Si manifesta con diversi sintomi, iniziali e a medio termine, oltre che con una serie di condizioni biologiche a insorgenza tardiva che sono correlate proprio alla carenza ormonale prolungata. Tra le manifestazioni precoci troviamo vampate di calore, atrofia vulvo-vaginale, disfunzioni sessuali, alterazioni dell'umore e disturbi d'ansia. Solo più tardivamente insorgono sintomi quali incontinenza genito-urinaria, sindrome metabolica, osteopenia/osteoporosi, alterazioni cognitive e demenza. Fig. 1. Questi sono in qualche modo dipendenti dall'ipoestro-

genismo, legato alla ridotta funzione ovarica, ma anche dall'alterazione di neurotrasmettitori centrali, la cui sintesi è molto dipendente dall'azione estrogenica su neuroni e sulle cellule gliali (1).

La terapia ormonale della menopausa (TOS) con soli estrogeni in donne isterectomizzate, o in combinazione con un progestinico in donne con apparato genitale integro, è ampiamente utilizzata per prevenire o trattare tali sintomi (2). Gli estrogeni svolgono l'azione attiva nel contrastare le problematiche sintomatologiche e cliniche della menopausa, in quanto vanno a compensare l'ipoestrogenismo dovuto all'esaurimento della funzione ovarica. I più frequentemente prescritti sono l'estradiolo (E2) e gli estrogeni equini coniugati (CEE). In futuro ormai prossimo ci sarà l'introduzione anche dell'Estetrolo (E4), attualmente usato nella contraccezione in combinazione con il drospirenone (DRSP). L'E4 è un estrogeno naturale prodotto dal fegato fetale umano durante tutta la gravidanza che, a differenza del 17- $\beta$ -estradiolo o dall'etinilestradiolo, rappresenta un estrogeno nativo con azione selettiva nei tessuti (NEST), che possiede quindi sia effetti estrogenici agonisti che antagonisti in tessuti diversi. (3)

In genere per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) si utiliz-

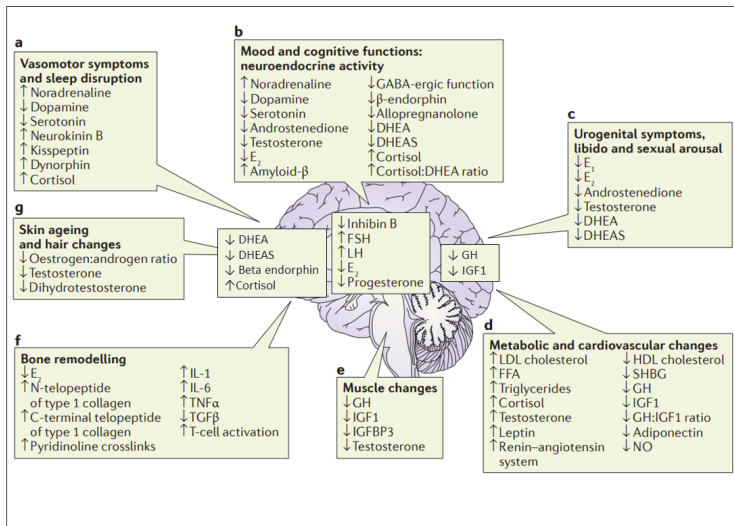


Figura 1: I cambiamenti che avvengono durante la transizione menopausale sono innescati dai cambiamenti della funzione ipotalamo-ipofisi-gonadi che con effetto domino alterano e condizionano le funzioni di altre aree del cervello e di altri organi. (modificato da ref 1)

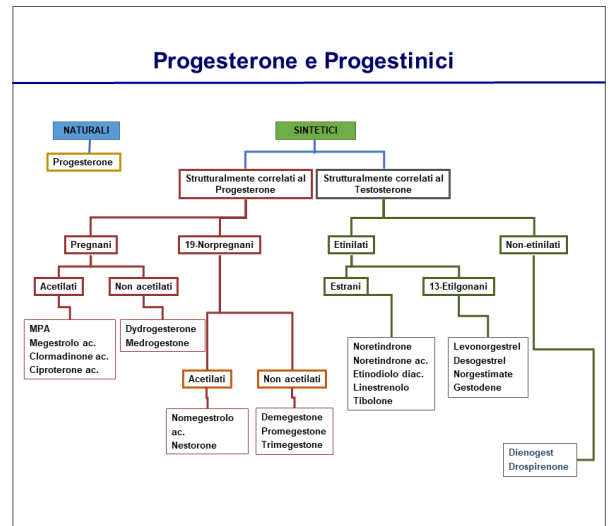


Figura 2: Classificazione del progesterone e dei progestinici in base all'origine (modificata da ref 5).

za l'estrogeno combinato ad un progestinico per la protezione endometriale dal rischio eventuale di iperplasia e di sviluppo del carcinoma dell'endometrio, ma anche per controllare il sanguinamento mestruale ed evitare i sanguinamenti anomali (4). Tra i progestinici comunemente utilizzati nella TOS troviamo il progesterone micronizzato che è il "bioidentico" per eccellenza. E' di fatto il progesterone naturale (P4), del tutto simile a quello prodotto dall'organismo, al contrario dei progestinici sintetici, che presentano tra di loro molte differenze legate alla struttura chimica, la farmacodinamica, il metabolismo, la farmacocinetica e la potenza d'azione (5). I progestinici di sintesi possono avere differenti origini (Figura 2) e la loro diversa struttura influenza l'attività per il recettore del Progesterone ma anche per altri recettori steroidei, come il recettore per gli androgeni, per gli estrogeni e per i mineralcorticoidi, inducendo effetti biologici molto diversi da quelli del Progesterone naturale (6) (Figura 3):

- » Derivati del Progesterone non hanno effetti androgenici, mostrano un effetto minimo o nullo su importanti parametri metabolici quali il profilo lipidico, nessuna influenza significativa sull'affinità di legame di SHBG; presentano proprietà antiandrogeniche, a seconda della molecola usata (6);
- » Derivati del Testosterone, invece, si distinguono per una buona biodisponibilità orale, un forte effetto progestinico sull'endometrio, un'adeguata stabilizzazione del ciclo e la presenza di variabili effetti sistemici androgenici (6);
- » Derivati dello Spironolattone, soprattutto il Drospirenone, hanno un effetto anti-mineralcorticoide ed ipotensivo, tramite l'azione di blocco sull'effetto dell'angiotensinogeno che porta ad un aumento dell'escrezione di sodio e di acqua. Questo progestinico può rappresentare una prima scelta per le donne con ipertensione borderline e/o con tendenza alla ritenzione idrica (6).

La scelta del tipo di terapia deve quindi tener conto dell'azione del progestinico contenuto in essa e degli eventuali effetti in organi target extra-gonadici, al fine di rendere la terapia quan-

to più possibile "mirata" sulle problematiche presentate dalla paziente.

Con la pubblicazione dei risultati dello studio della Women's Health Initiative (WHI), che si fondava sull'uso della terapia ormonale sostitutiva con CEE e MPA, che in Italia ad oggi non viene più utilizzato nella terapia della menopausa, sono state sollevate preoccupazioni riguardo la sicurezza della TOS (7, 8), tanto che molte donne ne hanno interrotto l'utilizzo e per la medesima ragione, molte donne in menopausa non si sentono sicure ad assumere la TOS (9).

Negli ultimi anni stanno aumentando gli studi relativi all'utilizzo di ormoni bioidentici nella TOS che evidenziano quanto questi farmaci, rispetto agli equivalenti sintetici, siano più efficaci ed associati a rischi più bassi di cancro al seno e malattie cardiovascolari. (10) I pazienti riportano una maggiore soddisfazione con le terapie ormonali sostitutive (TOS) che contengono progesterone rispetto a quelle con progestinico sintetico (11).

Tuttavia pur essendo necessari ulteriori studi controllati randomizzati per chiarire meglio queste differenze, questo articolo vuole riassumere i dati clinici provenienti dalla letteratura che confrontano direttamente gli effetti dell'estradiolo orale (E2) rispetto agli estrogeni equini coniugati (CEE) e del progesterone naturale (P4) rispetto ai progestinici sintetici sulla sicurezza valutando gli effetti sullo spessore endometriale, sulla tromboembolia venosa (TVE), sulle malattie cardiovascolari (MCV), sul rischio del carcinoma mammario, sulla sfera cognitiva, sulla protezione ossea, e sulla qualità della vita (QOL)

### SPESSORE ENDOMETRIALE, IPERPLASIA E CANCRO DELL'ENDOMETRIO

Come precedentemente menzionato, l'effetto incontrastato degli estrogeni a livello endometriale può generare iperplasia endometriale in una donna con utero intatto quindi è necessario associare progestinici per la protezione endometriale (12). Alcuni punti che devono essere considerati nell'uso dei progestinici per la protezione endometriale nella TOS sono la tipologia, la durata e la dose del progestinico, che a loro volta

Progestinico	Effetti					
	Progestogenico	Antiestrogenico	Antiandrogenico	Androgenico	Glucocorticoide	Antimineral corticoide
Progesterone	+	+	(+)	-	(+)	+
Dienogest	+	+	+	-	-	-
Drospirenone	+	+	+	-	-	+
Nomegestrolo acetato	+	+	(+)	-	-	-
+ effetto positivo (+) effetto debolmente positivo - nessun effetto						

Figura 3. Effetti del progesterone e dei progestinici.

dipendono dalla potenza individuale di ciascun progestinico. La durata dei giorni di assunzione del progestinico è stata stimata essere di almeno 10-14 giorni al mese, a seconda della durata degli estrogeni (13). La dose di progestinico nella terapia ormonale sostitutiva richiesta per evitare il rischio di iperplasia dipende dalla sua potenza e alcuni autori hanno concluso che i derivati del 19-norpregnenolone hanno una potenza maggiore, seguiti da MPA, diidrogesterone e progesterone micronizzato (14).

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) viene in genere prescritta in maniera sequenziale, mentre il trattamento combinato continuo viene offerto alle donne che non desideravano sanguinare. Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento combinato continuo offre una protezione endometriale superiore rispetto al trattamento sequenziale (13).

Per quanto concerne la differenza tra l'impiego di progesterone micronizzato e progestinici e tra le diverse tipologie di progestinici questa è stata valutata in differenti studi.

Lo studio REPLENISH ha dimostrato la protezione dell'endometrio da terapia ormonale sostitutiva con una singola compressa giornaliera contenente estradiolo e progesterone al dosaggio di 50 o 100 mg utilizzata in continuo. Dopo un anno di utilizzo l'incidenza di iperplasia endometriale era inferiore all'1%, dimostrandone la protezione endometriale, come definita dalla Food and Drug Administration (15).

Uno studio europeo del 2010 ha invece riportato una percentuale simile di aumento dello spessore endometriale al di sopra dei 5 mm in donne che nella terapia ormonale sostitutiva associavano all'estradiolo 100 mg di progesterone o 4 mg di MPA (16). Comunque un risultato non certo peggiore dei progestinici di sintesi.

Anche altri studi randomizzati, tra cui lo studio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) (17), hanno dimostrato che l'aggiunta di 200 mg di progesterone agli estrogeni contenuti nella terapia ormonale sostitutiva contrasta in modo simile gli effetti degli estrogeni sullo spessore endometriale, sull'iperplasia e sul carcinoma endometriale rispetto ai progestinici (10 mg di medrossiprogesterone acetato, 10 mg di diidrogesterone, 5 mg di nomegestrolo acetato, 10 mg di clormadinone acetato) (17), (18), (19), (20).

### SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

Strettamente correlato al controllo della terapia ormonale sull'endometrio è il sanguinamento indotto da tale trattamento. È noto che la terapia sostitutiva orale fornisce un migliore controllo del sanguinamento rispetto alla transdermica ed il profilo di sanguinamento tende a migliorare nel tempo. Il sanguinamento uterino inizia a diminuire dopo due o tre cicli di utilizzo ed il numero di donne che rimangono amenorroiche aumenta gradualmente nel tempo (14). Il sanguinamento è,

inoltre, meno frequente nelle donne in postmenopausa rispetto a quelle in perimenopausa (21) ed i tassi cumulativi di amenorrea sono generalmente più alti nelle donne più lontane dall'insorgenza della menopausa rispetto a quelle più vicine (22).

Per quanto riguarda le differenze di profilo di sanguinamento tra l'impiego di progesterone micronizzato e progestinici e tra le diverse tipologie di progestinici questa è stata valutata in differenti studi.

Due studi randomizzati hanno dimostrato che le donne che assumevano ciclicamente 200 mg di progesterone con estrogeni coniugati equini (0,625 mg) avevano meno giorni di sanguinamento (23) (24), avevano un flusso mestruale minore (22,24), e la percentuale di pazienti amenorroiche era maggiore (23) rispetto all'uso di MPA (5 mg).

Altri due studi randomizzati, invece, hanno dimostrato che quando il progesterone (200 mg, ciclico) veniva utilizzato con E2 transdermico (50 µg), si verificavano sanguinamenti irregolari più frequentemente rispetto all'uso di MPA ciclico (10 mg) (20), nomegestrolo acetato (5 mg) (20), diidrogesterone (10 mg) (20), o CMA (10 mg) (18). Per quanto riguarda tassi di amenorrea erano del 37,1% con P4 e dell'11,9% con CMA in uno studio (18), mentre la percentuale di pazienti amenorroiche era simile tra tutti i progestinici nell'altro studio (20).

Una revisione sistematica della letteratura del 2020 ha confermato che la terapia con 1 mg/100 mg di E2/P4 orale è associata a un migliore profilo di sanguinamento rispetto alla maggior parte delle altre formulazioni orali o transdermiche contenenti progestinici sintetici (14).

Sebbene il meccanismo alla base di questo diverso pattern di sanguinamento sia ancora poco chiaro, è stato suggerito che alcuni progestinici inducano cambiamenti nella struttura della microvascolarizzazione endometriale causando sanguinamento (25). Alcuni studi in vitro hanno, inoltre, evidenziato un minor impatto sul delicato rapporto tra fattori angiogenici/anti-angiogenici nelle ghiandole endometriali e nello stroma del progesterone rispetto ai progestinici (26), (27).

### ESITI CARDIOVASCOLARI E TROMBOTICI TEV e fattori della coagulazione

La via di somministrazione degli estrogeni e il tipo di progestinico abbinato sono entrambi importanti determinanti del rischio trombotico tra le donne in postmenopausa che impiegano la terapia ormonale sostitutiva.

Una metanalisi sull'argomento ha evidenziato che, pur con differenze a seconda degli studi considerati, nel complesso il rischio di TEV è aumentato di circa 2 volte nelle donne che per la TOS utilizzano estrogeni per via orale ma non in quelle che utilizzano la via transdermica. (28)

Nella valutazione degli effetti dei progestinici sulla TEV, tre grandi studi osservazionali, l'ESTHER, l'E3N e il MEVE

hanno riscontrato un aumento del rischio di TEV con la terapia ormonale sostitutiva con derivati del norpregnano ma non con derivati del P4 o del pregnano (29), (30), (31).

Uno studio di coorte retrospettivo pubblicato nel 2023 ha confermato un rischio di TEV inferiore nelle donne che utilizzano E2/P4 rispetto a CEE/MPA (32).

I dati sull'impatto sui fattori della coagulazione dell'estradiolo transdermico più diversi progestinici sono coerenti con i dati clinici sul rischio di TEV (33), (34). Uno studio francese ha scoperto che i progestinici derivati del norpregnano erano associati ad una minore sensibilità alla proteina C attivata (APC) e a concentrazioni ematiche più elevate di protrombina (33) mentre un altro trial ha evidenziato che i progestinici aumentano la produzione di trombina (34). Non sono stati osservati cambiamenti significativi su nessuno di tali parametri con l'impiego di progesterone micronizzato in entrambi gli studi (33), (34).

### Lipidi

La terapia ormonale sostitutiva presenta anche un importante effetto sul metabolismo lipidico. Diversi studi, tra cui l'HERS (35) ed il WHI (36) hanno dimostrato che la TOS provoca un aumento dei livelli di trigliceridi ma d'altra parte determina una notevole riduzione del colesterolo totale e di quello LDL, aumentando parallelamente il colesterolo HDL. Il rapporto tra il colesterolo LDL e quello HDL nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva si riduce, diventando anti-aterosclerotico. Gli elevati livelli di HDL sono, inoltre, in grado di antagonizzare l'innalzamento dei trigliceridi, annullandone l'effetto negativo. La terapia ormonale nel complesso riduce quindi il rischio di aterosclerosi sulla base del quadro lipidico (35) (36).

Sono state evidenziate tuttavia differenze in base alla tipologia di progestinico impiegato. Quattro studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso di progesterone naturale non presenta effetti lipidici avversi nelle donne in postmenopausa.

Nello studio PEPI è emerso che le donne che utilizzavano CEE/P4 ciclico avevano livelli di colesterolo HDL simili a quelli di coloro che utilizzavano solo CEE, ma significativamente più alti rispetto a chi impiegava CEE/MPA ciclico o in regime continuo; tutti i regimi hanno ridotto i valori LDL e aumentato i trigliceridi rispetto al placebo (17). Allo stesso modo, un altro studio ha riportato un aumento significativo di colesterolo HDL e riduzione di colesterolo LDL con l'impiego di CEE quando combinato con P4 (100 mg) o DYD (10 mg); mentre i trigliceridi sono aumentati significativamente solo con DYD (37).

In un altro studio che utilizzava E2V, i livelli di colesterolo HDL sono rimasti invariati nell'associazione con il P4 mentre sono diminuiti significativamente con il MPA, i trigliceridi, invece, non sono cambiati con nessuno dei due regimi (16).

Infine, uno studio su E2 transdermico più P4 o CMA ha rivelato un impatto minimo di entrambi sul colesterolo totale e sui trigliceridi (18).

### Patologie cardiovascolari (CVD)

La terapia ormonale sostitutiva con formulazione transdermica o orale con progestinici non androgenici ha un impatto positivo sul metabolismo gluco-insulinemico, sul metabolismo

lipidico e sulla pressione arteriosa, quindi sui determinanti dell'aterosclerosi. L'aterosclerosi è una condizione, insieme ad uno stato di ipercoagulabilità, alla base del rischio di sviluppo dell'infarto miocardico e dell'ictus ischemico, patologie sulle quali la TOS svolge un effetto protettivo, determinando una riduzione della mortalità per tali condizioni. È stato dimostrato da una metanalisi di tutti gli studi presenti in letteratura pubblicata nel 2023 che la terapia ormonale sostitutiva se assunta a lungo termine, per più di dieci anni, riduce la mortalità del 30% e la mortalità per patologie coronariche del 50%, mentre se somministrata tardivamente questo impatto positivo è assente ma non è negativo. (38)

Da questa metanalisi è emerso, invece, come la TOS aumenti un minimo il rischio di trombosi venosa profonda. Per ovviare a tale problema è possibile utilizzare la formulazione transdermica poiché il rischio di trombosi deriva dall'impatto che l'estrogeno assunto per via orale ha a livello epatico, con aumento dell'angiotensinogeno e alterazione dei fattori della coagulazione. Questo effetto è assente nel caso della terapia ormonale sostitutiva somministrata per via transdermica. (38)

Questa differenza di effetto protrombotico tra la formulazione orale e la formulazione transdermica è stata confermata anche nello studio ESTHER, pubblicato nel 2005, da cui si evince come sia in presenza di mutazioni di fattori della coagulazione sia in loro assenza il rischio protrombotico associato alla terapia transdermica è molto minore rispetto alla formulazione orale, paragonabile al rischio in assenza di terapia. (39)

Per quanto riguarda le differenze in base alla tipologia di progestinico impiegato uno studio comparativo caso-controllo ha mostrato che le utilizzatrici di estradiolo più derivati del norpregnano avevano un rischio aumentato di ictus ischemico, assente nelle pazienti che facevano uso di estradiolo più progesterone, derivati del pregnano o derivati del nortestosterone (40)

### Tumore della mammella

Il cancro al seno è la principale ragione per cui le donne decidono di non iniziare o di interrompere la terapia ormonale sostitutiva. Questo perché i media hanno dato un'enorme risonanza al lieve aumento del rischio osservato nel braccio combinato estrogeno-progestinico (CEE/MPA) dello studio WHI, con conseguenze negative sull'opinione pubblica (41). Gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) contenente estrogeni bioidentici (E2) o estrogeni equini coniugati (CEE) sulla mammella sono stati confrontati in diversi studi osservazionali (42-47), senza una chiara e univoca differenza tra le utilizzatrici di CEE e E2.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato un rischio ridotto di cancro mammario con l'utilizzo di E2 o CEE da sola (45), mentre uno studio più recente non ha trovato alcuna associazione tra TOS contenenti E2 o CEE e il rischio di carcinoma (47).

A partire dagli anni '80 è stata molto pubblicizzata l'ipotesi secondo la quale il rischio tumorale indotto dagli estrogeni è accentuato in modo rilevante dal progesterone, come conseguenza delle azioni che questo fisiologicamente svolge sul tessuto mammario (48). Questa ipotesi si basava fondamentalmente sui risultati di studi che hanno valutato la proliferazione cellulare nelle varie fasi del ciclo mestruale e sull'interpretazione di osservazioni epidemiologiche sull'incidenza del cancro mammario in rapporto alle irregolarità del ciclo mestruale, ed

PROGESTINICI
Alcuni progestinici differiscono dal progesterone naturale per varie attività endocrine-metaboliche che possono influenzare il rischio di cancro della mammella
1. Azione estrogenica diretta o tramite metaboliti (i 19-nortestosterone derivati)
2. Influenza sugli enzimi che riducono l'estrone ed estradiolo nel tessuto tumorale (forse MAP)
3. Azioni metaboliche, sulla sensibilità all'insulina, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche MAP)
4. Azioni epatocellulari, opposte a quelle degli estrogeni (soprattutto i 19-nortestosterone derivati, ma anche il MAP): a. Aumento dei livelli e dell'attività dell'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) b. Riduzione della Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)
5. Proprietà di legarsi all'SHBG, con ulteriore riduzione della sua capacità di legame nei confronti dell'estradiolo (i 19-nortestosterone derivati)

Figura 4. Progesterone, progestinici e rischio di cancro mammario nella terapia ormonale sostitutiva.

è stata poi considerata rinforzata dai dati relativi alla TOS. In realtà, gli studi epidemiologici basati su un prelievo di sangue in fase luteinica indicano che una buona produzione di progesterone in donne in pre-menopausa esprima addirittura una condizione di protezione rispetto alla successiva comparsa di carcinoma mammario (49). Quindi, la mancanza di un aumento del rischio a seguito dell'aggiunta all'estrogeno di progesterone naturale nell'ambito della TOS, quale è stata rilevata dallo studio E3N (49), è biologicamente plausibile. È probabile che l'aumento del rischio osservato in altri studi sia principalmente attribuibile a caratteristiche specifiche dei progestinici sintetici utilizzati nei Paesi in cui sono stati condotti gli studi (Figura 4). Questi progestinici, infatti, mostrano azioni non-simili al progesterone endogeno che possono intensificare lo stimolo proliferativo esercitato dagli estrogeni sulle cellule mammarie e sulle cellule tumorali sensibili agli estrogeni (49).

Confrontando le pazienti in TOS rispetto a chi non ne ha mai fatto uso, i dati evidenziavano un aumento del rischio di carcinoma mammario sia nei gruppi con P4/DYD sia in quelli con altri progestinici. Al contrario, valutando il rischio tra le pazienti che in passato avevano fatto uso di terapie ormonali, rispetto a chi non aveva mai utilizzato, è stato osservato un aumento del rischio associato all'uso precedente di estrogeni e progestinici, ma non con l'uso combinato di estrogeni e P4/DYD (49).

Valutando invece la relazione tra TOS e sottotipo di carcinoma mammario, si è visto che vi era un rischio aumentato di insorgenza di tumori mammari del sottotipo lobulare, associato all'uso di CEE/Dydrogesterone (DYD) e di tutti i sottotipi analizzati con l'uso di E2/CEE in combinazione con altri progestinici, mentre la combinazione di E2 e progesterone naturale (P4) presentava un effetto neutro nella selezione del sottotipo di cancro al seno (duttale o lobulare). (51).

Infine, due meta-analisi hanno mostrato risultati coerenti con gli studi osservazionali: l'uso di P4 è associato a un rischio inferiore di cancro al seno rispetto all'uso di altri progestinici (52, 53).

### Protezione ossea

L'osteoporosi post-menopausale è la più frequente forma di osteoporosi primitiva. Secondo i risultati dello studio National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) (55), il 7,2% delle 200.160 donne analizzate in postmenopausa soffriva di osteoporosi non diagnosticata, associata a fratture ossee. Il deficit estrogenico correlato alla menopausa, può determinare un'accelerazione della perdita di massa ossea trabecolare, responsabile di fratture da fragilità, a carico soprattutto delle vertebre e

del radio distale. (56). Le fratture ossee dovute alla carenza di estrogeni causano disabilità in circa i due terzi delle donne e aumentano del 20% il rischio di mortalità nell'anno successivo alla diagnosi (57).

Gli estrogeni sono ormoni chiave nella regolazione del metabolismo osseo. La loro principale azione si manifesta attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, la promozione dell'attività osteoblastica e la regolazione dei fattori di crescita, come il RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), che svolge un ruolo cruciale nella differenziazione degli osteoclasti (58). Sebbene i progestinici non siano altrettanto efficaci quanto gli estrogeni nell'aumentare la BMD, la letteratura indica che la protezione ossea è amplificata nelle donne che assumono terapie ormonali combinate.

La somministrazione di estrogeni, sia da soli che in combinazione con progestinici, attraverso diverse vie è attualmente il metodo più accettato per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa, che non presentano controindicazioni alla TOS (59).

Una revisione sistematica e una meta-analisi di 28 studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che la TOS basata sia sul trattamento con E2 che con CEE riduce il rischio di fratture ossee rispetto al placebo, con una riduzione significativamente maggiore utilizzando l'E2 rispetto al CEE (60).

I confronti diretti tra TOS contenenti P4 e altri progestinici per quanto riguarda la densità minerale ossea (BMD), non hanno evidenziato differenze significative. Nello studio PEPI, l'analisi ha evidenziato che l'uso di CEE in associazione a P4 o MPA ha aumentato significativamente la BMD spinale e dell'anca rispetto al basale entro 3 anni, contrariamente al calo osservato con il placebo. Inoltre, è stato rilevato che CEE con MPA in continuo era significativamente migliore rispetto all'uso ciclico di MPA/P4 per la densità spinale (BMD) (17). Tre studi randomizzati controllati hanno rilevato un miglioramento della BMD e del metabolismo osseo senza differenze tra i gruppi che utilizzavano E2 transdermico in combinazione con P4 in continua o MPA, o CEE orale ciclico in combinazione con P4 o DYD (61)(62)(63).

In sintesi, la TOS contenente E2 e P4 è efficace nel migliorare la salute ossea e la densità minerale ossea, riducendo il rischio di fratture, con risultati simili rispetto ad altre formulazioni di TOS.

### TOS e decadimento cognitivo

Il declino cognitivo soggettivo, come conseguenza della ridotta produzione degli ormoni gonadici, è una delle problemati-

che più frequentemente segnalate tra le donne che entrano in menopausa, che coinvolge in particolare la memoria di lavoro, l'attenzione, la velocità di elaborazione e la memoria verbale, con una prevalenza stimata tra il 44% e il 62% negli studi di popolazione (64)(65). Le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano modificazioni funzionali e disturbi correlati al sistema limbico, come ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer. L'incidenza del Deterioramento Cognitivo Lieve è stata pari al 4,5% in 6.376 donne postmenopausali valutate per 5,4 anni nello studio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (66), ma il rapporto tra MCI e fattori menopausali è ancora poco studiato.

Gli estrogeni sembrano svolgere un ruolo neuroprotettivo grazie a diversi meccanismi tra cui i principali sono: la modulazione dei neurotrasmettitori, della sintesi e attività dei neurosteroidi (67)(68) e della crescita neuronale e della plasticità sinaptica (69); la riduzione dell'apoptosi cellulare (70); le proprietà antiossidanti e di reclutamento vascolare (71); la riduzione della formazione di  $\beta$ -amiloide (72).

Le evidenze sui biomarkers della Demenza di Alzheimer (AD) nelle donne di mezza età hanno rafforzato l'ipotesi secondo cui la diminuzione dei livelli di estrogeni durante la transizione menopausale spiegherebbe il declino cognitivo già durante la perimenopausa e il maggiore rischio di demenza associato al sesso femminile, di ben 9 volte superiore rispetto all'uomo.

I dati epidemiologici sugli effetti neuroprotettivi della terapia a base di estrogeni sono stati analizzati da LeBlanc et al. (72): donne sintomatiche in menopausa in terapia ormonale sostitutiva mostrano un miglioramento delle capacità mnemoniche, vigilanza, capacità di ragionamento ed eloquio fluente. La stessa metanalisi svolta con studi osservazionali su TOS e funzioni cognitive, suggerisce una significativa riduzione nel rischio di malattia di Alzheimer nelle donne che ne hanno fatto uso (73). L'evidenza più forte tra l'associazione della terapia ormonale e l'incidenza di Alzheimer deriva da due studi di coorte: il Manhattan Study of Aging e il Baltimore Longitudinal Study of Aging (74, 75), che riportano una significativa riduzione del rischio di malattia di Alzheimer in donne in terapia estrogenica. Analisi su dati osservazionali del Cache County Study indicano una riduzione del rischio di malattia di Alzheimer nelle donne che hanno assunto in passato TOS dai 3 ai 10 anni e addirittura dimostrava che la differenza di rischio tra i due sessi scompariva nelle donne che avevo fatto uso di TOS per più di 10 anni (76).

Confrontando i diversi tipi di estrogeni sugli esiti cognitivi, molti studi osservazionali e meta-analisi hanno mostrato generalmente risultati migliori con E2 rispetto a CEE.

Una meta-analisi di 36 studi controllati randomizzati ha suggerito che la sfera cognitiva tendeva ( $p = 0,1$ ) ad essere leggermente peggiore con CEE rispetto a E2 (77). Infine, analizzando i dati relativi a donne postmenopausali a rischio di demenza o malattia di Alzheimer, in TOS per almeno un anno, hanno mostrato migliori esiti cognitivi con l'E2 rispetto a CEE (78,79,80), con performance significativamente migliori nella memoria verbale (78,79) e un livello significativamente più alto di metabolismo cerebrale rispetto alle utilizzatrici di

CEE (78).

Anche il progesterone, grazie all'azione dagli estrogeni che ne sensibilizzano la captazione a livello di particolari aree del SNC, regola moltissime funzioni neuropsicologiche e neuroprotettive della donna. L'azione del Progesterone è mediata sia da recettori nucleari (PR), di cui PR-A e PR-B sono le isoforme più rappresentate, sia da recettori di membrana (81). Nel SNC sono presenti entrambe le isoforme, e sono localizzate soprattutto a livello di corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, cervelletto, locus coeruleus e cellule gliali, sottolineando il coinvolgimento del Progesterone nei processi che regolano le funzioni cognitive, il tono dell'umore e la memoria (82). I progestinici regolano la produzione, il rilascio ed il metabolismo di molti neurotrasmettitori e dei loro recettori, interagiscono con recettori di membrana che regolano il tono oppioidergico, catecolaminergico, serotoninergico e GABAergico, con effetti: ansiolitici, sedativi, analgesici e anticonvulsivanti (82).

I progestinici in uso, a differenza del progesterone bioidentico che si comporta come il progesterone endogeno, non hanno lo stesso impatto a livello del SNC, e questo dipende anche dalla loro capacità di convertirsi in allopregnenolone, metabolita che agisce legandosi ai recettori del GABA:

- » i derivati del 19-Nortestosterone, hanno un potere più basso nell'aumentare i livelli di Allopregnenolone, in quanto non vengono metabolizzati completamente in Progesterone e conseguentemente in Allopregnenolone (82).
- » il Drospirenone sembra non avere effetto sulla produzione di Allopregnenolone, né a livello cerebrale né a livello sierico, mostrando un'azione neurometabolica neutrale (83).
- » il Diidrogesterone incrementa la concentrazione di Allopregnenolone in modo dose-dipendente nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo (84).

La maggior parte delle conoscenze scientifiche relative al ruolo del progesterone sul SNC, derivano ancora da studi in vivo su animali e, anche se si presuppone una forte correlazione tra il modello umano e murino, nell'uomo i meccanismi sottostanti rimangono ancora poco chiari.

Alcuni studi relativi all'utilizzo di P4 rispetto ad altri progestinici nella funzione cognitiva, hanno suggerito un profilo migliore con l'utilizzo di P4 (85).

### Qualità della vita (QoL)

I sintomi che maggiormente impattano sulla qualità della vita delle donne in transizione menopausale sono prevalentemente vasomotori ma comprendono anche problemi legati al sonno, alla concentrazione e all'astenia (86). Questi sintomi sono disturbi legati al sistema nervoso centrale (SNC) e spesso si manifestano in gruppo (87). Essi possono interferire sia con le prestazioni quotidiane sia con il benessere sul luogo di lavoro e in ambito domestico.

La terapia ormonale, come emerge da quanto discusso finora, rappresenta il trattamento più efficace per alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita e questo vale per la maggior parte delle formulazioni di estrogeni-progestinici, sia orali che transdermici (88,89).

Le donne con sintomi severi sono quelle che mostrano i maggiori miglioramenti nella qualità della vita, in quanto sono

spinte più precocemente ad iniziare la terapia ormonale sostitutiva (90). I dati dello studio WHI, d'altro canto, non hanno evidenziato benefici significativi in termini di risultati sulla qualità della vita legata alla salute in un sottogruppo di donne di età compresa tra i 50 e i 54 anni con sintomi vasomotori moderati o severi trattati con CEE, da sola o in combinazione con MPA (91). Tuttavia, è importante sottolineare che molte scale utilizzate nelle ricerche svolte indagavano prevalentemente i sintomi in sé per sé e non come questi possano impattare sulla qualità della vita. Nuove scale, come la scala Utian QOL, sviluppata esplicitamente per lo studio del senso di benessere nelle donne, distinto dai sintomi della menopausa, potrebbero evidenziare miglioramenti nella qualità della vita anche in donne senza sintomatologia climaterica (92).

Nel complesso, gli studi analizzati hanno dimostrato esiti simili tra le diverse formulazioni di TOS per sintomi vasomotori e per peso corporeo e composizione corporea. Tuttavia, evidenze ancora troppo limitate, suggeriscono che il P4 potrebbe offrire una qualità della vita e un sonno migliori rispetto ad altri progestinici.

### CONCLUSIONI

Da quanto discusso finora, emerge che la TOS contenente E2 e/o P4 è generalmente una scelta terapeutica sicura ed efficace. Presenta un profilo di sicurezza simile e talvolta migliore rispetto alle terapie contenenti CEE o progestinici di sintesi, sia per la gestione dei sintomi della menopausa sia per la salute ossea, con una tollerabilità superiore.

La maggior parte degli studi ha rilevato rischi inferiori di carcinoma mammario, di tromboembolismo venoso (VTE), di eventi cardiovascolari e di minore alterazione dei parametri cognitivi per TOS composte da E2 o P4, in confronto a quelle basate su CEE o altri progestinici.

L'uso combinato di progestinici con estrogeni è indicato nelle donne postmenopausali con utero per la protezione endometriale (2). Sebbene una revisione sistematica abbia riportato un rischio aumentato di cancro endometriale con TOS contenenti P4 (93), principalmente basandosi su studi osservazionali, gli studi controllati randomizzati hanno dimostrato che il P4 previene l'iperplasia endometriale e offre una protezione endometriale simile rispetto ai progestinici, quando utilizzato nella dose adeguata (17, 18).

L'ultimo studio fase 3, randomizzato e controllato con placebo, REPLENISH, ha dimostrato infatti un'adeguata protezione endometriale con il P4 quando utilizzato in combinazione con E2 per il controllo dei sintomi della menopausa (15).

Le evidenze attuali supportano che le TOS contenenti E2 e/o P4 rappresentano un'opzione terapeutica sicura ed efficace, con un profilo di sicurezza simile o migliori rispetto a CEE o progestinici in termini di sintomi menopausali, salute ossea, rischio cardiovascolare e cancro al seno. La combinazione con P4 mostra vantaggi anche in termini di qualità della vita e del sonno. Le analisi su questo argomento richiedono, tuttavia, ulteriori studi per stabilire l'effetto specifico di ciascun approccio in vari sottogruppi di donne.

---

### {BIBLIOGRAFIA}

1. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199-215.
2. The NAMS Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2022;29(7):767-794.
3. Battipaglia C, Feliciello L, Genazzani AD, Facchinetti F, Grandi G. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023 Dec;19(12):871-879. doi: 10.1080/17425255.2023.2279752. Epub 2024 Jan 12. PMID: 37942662.
4. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2014; 142: 48-51.
5. Stanczyk F-Z. All progestins are not created equal. *Steroid.* 2003; 68: 879-890.
6. Nilsen J, Brinton R-D. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10506-10511.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
8. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
9. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA.* 2004;291(1):47-53.
10. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Deborah Moskowitz. PMID: 17217322
11. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgrad Med.* 2009 Jan;121(1):73-85. doi: 10.3810/pgm.2009.01.1949. PMID: 19179815.
12. L.A. Mattsson, et al. A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen *Climacteric*, 7 (1) (2004), pp. 59-69
13. P.R. Koninckx, J.M. Lauweryns, F.J. Cornillie. Endometrial effects during hormone replacement therapy with a sequential oestradiol valerate/cyproterone acetate preparation *Maturitas*, 16 (2) (1993), pp. 97-110

14. Pickar, J. H., Archer, D. F., Goldstein, S. R., Kagan, R., Bernick, B., & Mirkin, S. (2020). Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review. *Climacteric*, 23(6), 550–558. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1806816>.
15. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17 $\beta$ -estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:161-170.
16. Gao L, Zheng T, Xue W, et al. Efficacy and safety evaluation of *Cimicifuga foetida* extract in menopausal women. *Climacteric*. 2018;21(1):69–74
17. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996;275(5):370–375.
18. Pelissier C, Maroni M, Yaneva H, et al. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. *Maturitas*. 2001;40(1):85–94
19. Jondet M, Maroni M, Yaneva H, et al. Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas*. 2002;41(2):115–121.
20. Di Carlo C, Sammartino A, Di Spiezio SA, et al. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. *Menopause*. 2005;12(5):520–525
21. Von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas* 2002;43:265–75
22. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080–7.
23. Ryan N, Rosner A. Quality of life and costs associated with micronized progesterone and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women. *Clin Ther*. 2001;23(7):1099–1115.
24. Cummings JA, Brizendine L. Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women. *Menopause*. 2002;9(4):253–263
25. Mirkin, S., Navarro, F., & Archer, D. (2003). Hormone therapy and endometrial angiogenesis. *Climacteric*, 6(4), 273–277.
26. Mirkin S, Wong BC, Archer DF. Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril* 2005;84:485–91
27. Mirkin S, Archer DF. Effects of levonorgestrel, medroxyprogesterone acetate, norethindrone, progesterone, and 17beta-estradiol on thrombospondin-1 mRNA in Ishikawa cells. *Fertil Steril* 2004;82:220–2
28. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current Opinion in Hematology* 2010;17:457–463.
29. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340–345.
30. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845
31. Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(5):488–493.
32. Panay, Nick et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice *Maturitas*, Volume 172, 23 - 31
33. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010;17(6):1122–1127.
34. Scarabin PY, Hemker HC, Clement C, et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873–879.
35. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34. doi: 10.1056/NEJMoa030808. PMID: 12904517. A Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13;166(3):357-65. doi: 10.1001/archinte.166.3.357. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166(7):759. PMID: 16476878.
36. Xue W, Deng Y, Wang YF, et al. Effect of half-dose and standard-dose conjugated equine estrogens combined with natural progesterone or dydrogesterone on components of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(23):2773–2779.
37. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, Scott N, Shifren JL, Shufelt CL, Stuenkel CA, Lindley KJ; ACC CVD in Women Committee. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36780393; PMCID: PMC10708894.



38. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3495-500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301339.
39. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016;47(7):1734-1741
40. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
41. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2011;128(1):144-156.
42. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1771-1776.
43. Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause*. 2018;25(9):985-991.
44. Zeng Z, Jiang X, Li X, et al. Conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate are associated with decreased risk of breast cancer relative to bioidentical hormone therapy and controls. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197064.
45. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, et al. The risk of breast cancer after stopping estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med*. 1989;321(5):293-297.
46. Abenhaim HA, Suissa S, Azoulay L, et al. Menopausal hormone therapy formulation and breast cancer risk. *Obstet Gynecol*. 2022;139(6):1103-1110.
47. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
48. Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
49. Micheli A, Muti P, Secreto G, Krogh V, Meneghini E, Venturelli E, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
50. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):535-543.
51. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1260-1268.
52. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5(1):121.
53. Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):87-92.
54. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE and Abbott TA. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama*. (2001)286:2815-22.
55. Seifert-Klauss V, Fillenberg S, Schneider H, Luppä P, Mueller D and Kiechle M. Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years. *Climacteric* (2012)15:433-40.
56. Eddy DM, Johnston C, Cummings S, Dawson-Hughes B, Lindsay R and Melton L. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*(1998) 8:1-4.
57. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):7829-34. doi: 10.1073/pnas.130200197. PMID: 10869427; PMCID: PMC16630.
58. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H and Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. (2012)7:41-3.
59. Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-470.
60. Sun A, Lin S, Yu W, et al. Percutaneous estrogen in prevention of early postmenopausal bone loss in Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(12):1790-1795.
61. Zhu SY, Deng Y, Wang YF, et al. Bone protection for early menopause women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(2):165-169.
62. Zuo H, Sun A, Gao L, et al. Effect of menopausal hormone therapy on bone mineral density in Chinese women: a 2-year, prospective, open-label, randomized-controlled trial. *Med Sci Monit*. 2019;25:819-826.
63. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 351-362
64. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE, Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019; 26: 1213-1227

65. Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 57-66
66. Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 1-32
67. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliomini S, Lenzi E, Casarosa E, Luisi M. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr* 2005; 10: 449-4
68. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992; 12: 2549-2554
69. Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol* 2000; 43: 64-78
70. Kelly MJ, Lagrange AH, Wagner EJ, Rønnekleiv OK. Rapid effects of estrogen to modulate G protein-coupled receptors via activation of protein kinase A and protein kinase C pathways. *Steroids* 1999; 64: 64-75
71. Greenfield JP, Leung LW, Cai D, Kaasik K, Gross RS, Rodriguez-Boulan E, Greengard P, Xu H. Estrogen lowers Alzheimer beta-amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 12128-12136
72. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1489-99.
73. Gardener H, Wright CB, Dong C, Cheung K, DeRosa J, Nannery M, Stern Y, Elkind MS, Sacco RL. Ideal Cardiovascular Health and Cognitive Aging in the Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 16;5(3):e002731.
74. John Gunstad, April Lhotsky, Carrington Rice Wendell, Luigi Ferrucci, Alan B. Zonderman; Longitudinal Examination of Obesity and Cognitive Function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuroepidemiology* 1 May 2010; 34 (4): 222-229.
75. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015 May;172(5):460-5.
76. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas*. 2010;66(1):56-71.
77. Silverman DH, Geist CL, Kenna HA, et al. Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(4):502-513
78. Wroolie TE, Kenna HA, Williams KE, et al. Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17beta-estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(9):792-802.
79. Rasgon NL, Geist CL, Kenna HA, et al. Prospective randomized trial to assess effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia. *PLoS One*. 2014;9(3):e89095
80. Tsai M-J and O'Malley B-W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
81. Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
82. Bäckström, T.; Bixo, M.; Johansson, M.; Nyberg, S.; Ossewaarde, L.; Ragagnin, G.; Savic, I.; Strömberg, J.; Timby, E.; van Broekhoven, F.; et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014, 113, 88-94.
83. Genazzani A-R, Pluchino N, Begliomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L, Casarosa E, Luisi M. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007; 14(1):63-73.
84. Pluchino N, Lenzi E, Casarosa E, Cela V, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Luisi S, Genazzani A-R. Dihydroprogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril* May. 2008; 89(5 Suppl):1384-9.
85. Sherwin BB, Grigorova M. Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011;96(2):399-403.
86. Carpenter JS, Woods NF, Otte JL, Guthrie KA, Hohensee C, Newton KM, Joffe H, Cohen L, Sternfeld B, Lau RJ, Reed SD, LaCroix AZ. MsFLASH participants' priorities for alleviating menopausal symptoms. *Climacteric*. 2015;18(6):859-66. doi: 10.3109/13697137.2015.1083003. Epub 2015 Oct 30.
87. Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2012;19:864-869.
88. Pinkerton JV. What are the concerns about custom-compounded "bioidentical" hormone therapy? *Menopause*. 2014 Dec;21(12):1298-300.
89. Simon JA, Kaunitz AM, Kroll R, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Oral 17β-estradiol/progesterone (TX-001HR) and quality of life in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Menopause*. 2019 May;26(5):506-512.
90. Woods NF, Utian W. Quality of life, menopause, and hormone therapy: an update and recommendations for future research. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):713-720.
91. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1839-54.

92. Utian, Wulf H. MD, PhD; Janata, Jeffrey W. PhD; Kingsberg, Sheryl A. PhD; Schluchter, Mark PhD; Hamilton, James C. PhD. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 25(11):p 1224-1231, November 2018.
93. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2195