

La prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna in menopausa: ruolo degli ormoni ovarici

Giuseppe M.C. ROSANO (a), Filippo LEONARDO (a), Stefania RICCI (b),
Giovanni Battista SERRA (b) e Sergio L. CHIERCHIA (a)

(a) Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Raffaele, Roma

(b) Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Generale di Zona "Cristo Re", Roma

Riassunto. - Oggi numerose donne trascorrono un terzo della loro vita in condizioni di deficit di estrogeni con notevoli implicazioni metaboliche e patologiche. Le donne trattate con estrogeni dopo la menopausa presentano una significativa riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare rispetto alle donne non in terapia sostitutiva. Una meta-analisi dei diversi studi attribuisce alla terapia estrogenica una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica del 50%. Tuttavia, il vantaggio della terapia ormonale sostitutiva sembra essere maggiore in donne affette da cardiopatia ischemica o in quelle con fattori di rischio per patologie cardiovascolari. Se inizialmente l'effetto protettivo sul sistema cardiovascolare era attribuito all'azione svolta sul metabolismo lipidico, studi successivi hanno dimostrato che un ruolo altrettanto importante viene svolto dall'azione diretta degli estrogeni sui distretti vascolari.

Parole chiave: estrogeni, cardiopatia ischemica, menopausa, aterosclerosi.

Summary (*Prevention of cardiovascular risk in post-menopausal women: the role of ovarian hormones*). -

Women receiving estrogen replacement therapy after menopause have a reduced risk of cardiovascular and cerebrovascular mortality when compared to untreated controls. Estrogens are thought to protect women primarily through an effect on lipid metabolism. However estrogen-induced increase of HDL-cholesterol and decrease of total and LDL-cholesterol appear to account only in part for the protective effect of ovarian hormones. Direct effects of estrogens on the arterial wall appear to contribute to the over-all cardiovascular benefits.

Key words: estrogens, ischemic heart disease, post-menopausal women, atherosclerosis.

Introduzione

Dall'inizio del secolo la sopravvivenza delle donne nei paesi industrializzati è aumentata da 60 ad 80 anni, mentre l'età media di insorgenza della menopausa si è mantenuta costantemente intorno ai 51 anni. Pertanto, mentre la menopausa non costituiva un importante problema sanitario fino a qualche decennio fa, oggi lo è diventato e rappresenterà un problema ancora maggiore negli anni a venire. Oggi le donne trascorrono un terzo della loro vita in condizioni di deficit di estrogeni con notevoli implicazioni metaboliche e patologiche. Infatti, se l'incidenza delle malattie cardiovascolari è trascurabile prima della menopausa spontanea o chirurgica [1] essa aumenta notevolmente dopo il subentrare della stessa come dimostrato dal fatto che soltanto 1 donna su 9 va incontro a malattie cardiovascolari nella fascia d'età compresa tra 45 e 64 anni, mentre tale incidenza aumenta sensibilmente (1 donna su 3) oltre i 65 anni. Numerosi studi epidemiologici hanno messo in evidenza la possibile correlazione tra le patologie cardiovascolari e l'ipoestrogenismo e diversi Autori hanno valutato il rapporto

tra terapia ormonale sostitutiva e malattie cardiovascolari [1]. Molti studi hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità e morbosità cardiovascolare tra le donne in trattamento con estrogeni rispetto a quelle prive di terapia ormonale sostitutiva. Una meta-analisi [2] dei diversi studi attribuisce alla terapia estrogenica una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica del 40%. Tuttavia, il vantaggio della terapia ormonale sostitutiva sembra essere maggiore in donne affette da cardiopatia ischemica o in quelle con fattori di rischio per patologie cardiovascolari [3] come anche suggerito da Bush *et al.* che hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva riduce del 75% il rischio di morte in donne affette da cardiopatia ischemica [4]. Il riscontro epidemiologico riguardante l'efficacia della terapia estrogenica è supportato dall'importante azione degli estrogeni sul metabolismo lipidico, glicidico, sull'evoluzione della placca ateromassica, e sul sistema cardiovascolare (Tab. 1).

Lo scopo di questo studio è quello di evidenziare l'importanza del ruolo svolto dalla terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione delle malattie

Tabella 1. - Stima delle modificazioni della mortalità indotta dalla terapia sostitutiva con estrogeni in donne di età compresa tra i 50 ed i 75 anni. (Modificata da B.E. Henderson *et al.* 1986. Oestrogen use and cardiovascular disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **154**: 1181).

Patologia	RR	Modificazioni cumulative della mortalità/100 000
Fratture osteoporotiche	0,4	- 563
Colecistopatie	1,5	+ 2
Tumori endometriali	2,0	+ 63
Tumori mammari	1,1	+ 187
Cardiopatía ischemica	0,5	- 5250
Modificazioni nette		- 5561
Modificazioni percentuali		- 41%

RR = rischio relativo.

cardiovascolari con particolare riguardo ai loro effetti vasoattivi. Non è da escludere che in futuro la terapia con estro-progestinici possa occupare un ruolo di primo piano nel trattamento, e non solo nella prevenzione, delle patologie cardiovascolari.

Per la stesura del lavoro sono stati utilizzati dati estratti da lavori pubblicati sulle principali riviste internazionali e catalogate nell'Index Medicus dal 1970 al Dicembre 1995. La selezione degli articoli è stata effettuata a mezzo di analisi bibliografica computerizzata (Medline) degli abstracts degli stessi.

Effetti sul metabolismo lipidico

La menopausa è associata ad alterazioni dell'assetto lipidico con aumento del colesterolo totale, dovuto soprattutto ad un incremento della componente LDL. La terapia estrogenica ha un effetto vantaggioso sul profilo lipidico, determinando un aumento del colesterolo HDL ed una riduzione del colesterolo LDL [5]. L'effetto benefico sull'assetto lipidico si ottiene con tutte le vie di somministrazione degli ormoni [6]. Un processo mediante il quale gli estrogeni aumentano il livello del colesterolo HDL è costituito dall'inibizione della lipasi epatica, enzima che catabolizza il colesterolo HDL [7]. Il Lipid Research Clinic Study che per primo ha dimostrato gli effetti favorevoli della terapia estrogenica sul metabolismo lipidico attribuì a tale effetto gran parte degli effetti protettivi (oltre il 60%) sul sistema cardiovascolare. Tuttavia, una successiva valutazione dei dati ha evidenziato che l'azione protettiva degli estrogeni sia dovuta solo per il 25% al controllo del metabolismo lipidico e che, pertanto, esistono diversi meccanismi di protezione altrettanto importanti [4]. Infatti secondo il Lipid Research Clinic Study sulla colestiramina

è necessaria una riduzione del 35% del colesterolo LDL per ottenere una riduzione del 50% del rischio di malattie cardiovascolari. Poiché gli estrogeni riducono i livelli di colesterolo LDL di circa il 10% è evidente che gli effetti sul metabolismo lipidico non possono giustificare da soli l'azione protettiva degli estrogeni sull'incidenza delle malattie cardiovascolari.

Effetti sul metabolismo glicidico

Le alterazioni del metabolismo glicidico occupano un ruolo importante tra i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari. L'aumentata mortalità nella popolazione diabetica è principalmente da attribuire alla patologia cardiovascolare, e l'insulino-resistenza è particolarmente importante nella genesi della cardiopatía ischemica. Un possibile meccanismo, attraverso il quale l'elevata concentrazione di glucosio favorisce l'insorgenza di coronaropatia, è costituito dalla glicosilazione del colesterolo LDL. L'iperinsulinemia può facilitare lo sviluppo di coronaropatia favorendo l'aterogenesi, alterando il metabolismo lipidico, ed altri fattori quali l'ipertensione e la stessa fibrinolisi. Recenti studi hanno riscontrato come durante la menopausa vi sia una riduzione della secrezione pancreatica di insulina seguita da un progressivo aumento dell'insulino-resistenza. Se prima della menopausa le donne hanno un livello di insulino-resistenza inferiore agli uomini della stessa età, rappresentando un fattore di protezione nei confronti della cardiopatía ischemica, ciò viene meno dopo la menopausa quando si evidenzia un progressivo aumento del livello di insulino-resistenza che porta entro pochi anni alla perdita dell'azione preventiva sul sistema cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato come l'aumentare dell'insulino-resistenza dopo la menopausa sia correlato all'alterazione degli ormoni ovarici, soprattutto alla riduzione degli estrogeni. La somministrazione di tali ormoni durante la menopausa riduce il grado di insulino-resistenza, l'effetto contrario si verifica nel caso della somministrazione di progesterone associato o meno ad estrogeni. Altri progestinici quali il noretisterone sembra influenzino scarsamente tale processo. Dunque, l'azione benefica della terapia sostitutiva con estrogeni sul metabolismo glicidico e sull'insulino-resistenza costituisce uno degli aspetti peculiari dell'azione protettiva degli ormoni ovarici sul sistema cardiovascolare, dopo la menopausa.

Azione degli ormoni sulla parete arteriosa

Recettori per l'estradiolo 17β e per il progesterone sono stati individuati a livello dell'endotelio e delle cellule muscolari [8-9]. Particolarmente importante sembra essere l'azione degli estrogeni sulla parete arteriosa sia per quanto riguarda l'evoluzione

dell'aterosclerosi che per la regolazione del flusso arterioso. Diversi studi *in vitro* hanno evidenziato il ruolo degli estrogeni sui processi riguardanti la formazione e lo sviluppo della placca aterosclerotica. E' stato dimostrato che tali ormoni riducono l'accumulo di colesterolo LDL al livello della parete arteriosa, inibiscono l'aggregazione piastrinica, riducono la proliferazione di cellule muscolari lisce mediata dalle lipoproteine, diminuiscono la produzione di collagene ed elastina, aumentano la produzione di prostaciclina, ed infine inibiscono la formazione di cellule macrofagiche [10]. Tali effetti sono stati dimostrati *in vivo* nelle scimmie cynomolgus dove gli estrogeni sia da soli che in associazione al progesterone inibiscono la progressione dell'aterosclerosi coronarica [11]. Anche sulle donne sono stati eseguiti diversi studi al fine di valutare l'efficacia degli estrogeni sulla coronaropatia. Gruchow *et al.* [12] hanno analizzato le coronarografie di 933 donne, il 16% delle quali era in trattamento con estrogeni al momento della procedura diagnostica o nei 3 mesi precedenti. Si è riscontrata una significativa differenza tra le pazienti in trattamento rispetto a quelle non trattate: infatti, le prime presentavano una minore incidenza di coronaropatia rispetto alle seconde; l'entità delle lesioni aumentava in maniera significativa con l'età tra le pazienti non in terapia estrogenica mentre rimaneva invariata tra quelle in trattamento. Sullivan *et al.* [13] hanno confrontato le coronarografie di 1444 donne affette da cardiopatia ischemica (stenosi di uno dei vasi principali > 75%) con quelle di 744 donne sotto controllo ed hanno evidenziato come la terapia ormonale sostitutiva sia un importante fattore di protezione nei confronti della cardiopatia ischemica. Le pazienti del gruppo di controllo (tutte in menopausa) sono state sottoposte a coronarografie al fine di valutare l'insorgenza di sintomi quali angina e/o alterazioni ecografiche durante test da sforzo. E' stata, inoltre, formulata l'ipotesi che in alcune donne la sintomatologia cardiaca fosse secondaria al deficit ormonale, testimoniata dalla presenza di flushes cutanei al volto, tipico disturbo vascolare. Rosano *et al.* [14] hanno recentemente dimostrato che la sindrome X nelle donne può scaturire dal deficit di estrogeni, visto che gran parte delle pazienti con tale sindrome presentano angina durante il periodo perimenopausale o durante la menopausa stessa e che la sintomatologia anginosa si attenua con la terapia estrogenica sostitutiva.

Effetto degli ormoni sul tono arterioso

Lo spasmo coronarico occupa un ruolo importante nella patogenesi della cardiopatia ischemica al pari dell'aterosclerosi. Studi eseguiti su animali hanno evidenziato come la somministrazione di estradiolo 17 β determini un aumento della gittata cardiaca, del flusso arterioso, riducendo le resistenze periferiche e la pressione arteriosa sistolica e diastolica [15]. Nelle donne è stato

dimostrato che gli estrogeni aumentano il flusso ematico in utero, vagina, nei vasi cerebrali così come nelle coronarie [16], riducendo le resistenze periferiche. I progestinici inducono spasmo arterioso a livello uterino durante il normale ciclo mestruale, mentre hanno un minore effetto sul flusso ematico in altri distretti tissutali. Tale azione può essere clinicamente importante essendo considerata come possibile causa dell'emicrania mestruale e del fenomeno di Raynaud [17]. Studi *in vitro* [18] hanno evidenziato un'aumentata vasodilatazione indotta dall'acetilcolina in arterie femorali di ratti trattati con estradiolo 17 β e poiché questo effetto non era inibito dall'indometacina sembra che un meccanismo differente dal rilascio di prostaciclina sia alla base della vasodilatazione. Williams *et al.* [11] hanno riscontrato un'efficace risposta vasodilatatoria all'acetilcolina in scimmie ovariectomizzate in terapia con estradiolo 17 β ed in dieta aterogena per 30 giorni. Mediante la coronarografia è stata valutata la variazione del tono vasale dopo la somministrazione intracoronarica di acetilcolina in animali trattati con estrogeni e non. L'acetilcolina causava vasocostrizione nelle scimmie prive di terapia estrogenica mentre dilatava le coronarie delle scimmie in trattamento con estradiolo 17 β . Williams *et al.* [11] hanno concluso che gli estrogeni mediano la risposta vasomotoria delle arterie aterosclerotiche nelle scimmie ed ipotizzano un simile effetto nelle donne in menopausa in trattamento con estradiolo 17 β . Infatti gli estrogeni modulano la reattività vascolare attenuando o abolendo la risposta vasocostrittiva all'acetilcolina. Recentemente è stato dimostrato che questo effetto è presente solo nelle donne [19]. La somministrazione acuta di estradiolo 17 β riduce le resistenze vascolari periferiche ed aumenta il flusso nelle donne in menopausa suggerendo un'azione diretta degli estrogeni sul sistema vascolare periferico. Studi eseguiti sia sugli animali che sugli uomini hanno dimostrato una vasodilatazione indotta dagli estrogeni e mediata dall'endotelio attraverso la produzione di EDRF. Tuttavia vi sono diversi meccanismi attraverso i quali gli estrogeni condizionano il tono vasale. Essi influenzano il rilascio di adrenalina e noradrenalina a livello presinaptico. In condizioni di deficit estrogenico tale meccanismo è alterato con disfunzione del tono vasale associato ad aumento del livello plasmatico di adrenalina e noradrenalina. Gli estrogeni sono estremamente efficaci nel ripristinare il tono vasale ed il rilascio di catecolamine. Essi, inoltre, mediano il rilascio di istamina, 5-idrossitriptamina, dopamina e peptide intestinale vasoattivo [10]. L'iperpolarizzazione delle cellule muscolari delle coronarie di cane [20], dopo trattamento con estradiolo 17 β , suggerisce il possibile ruolo dell'ormone nell'aumentare la permeabilità cellulare al K⁺. Recenti studi hanno evidenziato l'azione calcio antagonista degli estrogeni in miociti isolati. Questo effetto potrebbe essere di fondamentale importanza nella regolazione del tono arterioso e delle resistenze vascolari periferiche.

Altri effetti degli estrogeni

La pressione arteriosa spesso tende ad aumentare con il raggiungimento della menopausa e la terapia con estrogeni tende a ridurre sia la pressione sistolica che quella diastolica minimizzando il rischio di eventi ischemici sia a livello cardiaco che cerebrale [21]. Gli estrogeni inoltre tendono ad interagire con la fibrinolisi come è dimostrato dal fatto che donne in menopausa non trattate con estrogeni hanno elevati livelli sierici di fibrinogeno se confrontate a donne fertili. Rosano *et al.* hanno dimostrato che l'estradiolo 17 β somministrato acutamente per via sub-linguale (s.l.) migliora la tolleranza allo sforzo in pazienti con cardiopatia ischemica [22]. Il miglioramento della soglia ischemica era simile a quello ottenuto con i nitrati s.l. Inoltre l'estradiolo 17 β riduce la frequenza gli episodi di angor in pazienti con sindrome X [14]. Questi risultati ci permettono di poter considerare gli estrogeni, efficaci non solo ai fini di un'azione preventiva ma anche per il trattamento di eventi cardiaci, come farmaci di seconda scelta. Tali risultati insieme a quelli forniti dagli studi epidemiologici supportano l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva in donne con cardiopatia ischemica e sindrome X. Il Lipid Research Clinic Study ha dimostrato che le donne che traggono maggiore beneficio dalla terapia ormonale sostitutiva sono quelle che presentano i fattori di rischio per la cardiopatia ischemica. L'inibizione della formazione della placca aterosclerotica mediata dagli estrogeni nelle scimmie e la prevenzione di vaso-costrizione indotta da acetilcolina ha suggerito l'idea di una probabile utilità degli estrogeni nel trattamento di donne in menopausa affette da patologie cardiovascolari [11]. I risultati di valutazioni angiografiche sarebbero a favore della terapia ormonale sostitutiva in donne con malattia aterosclerotica [12, 13].

Conclusioni

Le donne trattate con estrogeni dopo la menopausa presentano una significativa riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare rispetto alle donne non in terapia sostitutiva. Gli estrogeni agiscono principalmente sul metabolismo lipidico, tuttavia tale azione non giustifica completamente l'efficacia degli stessi sul sistema cardiovascolare. Il loro raggio di azione sembra essere molto più esteso e complesso.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 3 febbraio 1997.

BIBLIOGRAFIA

1. WUEST, J.H., DRY, T.J. & EDWARDS, J.E. 1953. The degree of coronary atherosclerosis in bilateral oophorectomized women. *Circulation* 7: 801-808.
2. GORDON, T., KANNEL, W.B., HJORTLAND, M.C. & MC NAMARA, P.M. 1978. Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 89:1 57-161.
3. PAGANINI-HILL, A., ROSS, R. & HENDERSON, B.E. 1989. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br. Med. J.* 297: 519-522.
4. BUSH, T.I. BARRET-CONNOR, E. & COWAN, L.D. 1987. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women. *Circulation* 75: 1102-1109.
5. GODSLAND, F., WYNN, V., CROOK, D. & MILLER, N.E. 1987. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am. Heart J.* 114: 1467-1503.
6. SAMSIOE, G. 1990. Effects of estrogen in various lipid constituents. *Consultant* 30: 58-62.
7. TIKKANEN, M., NIKKALA, E.A., KUUSI, T. & SIPINEN, S. 1982. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 54: 1113-1117.
8. HOROWITZ, K.B. & HOROWITZ, L.D. 1982. Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins and glucocorticoids. *J. Clin. Invest.* 69: 750-758.
9. LIN, A.L., MCGILL, H.C. & SHAIN, S.A. 1982. Hormone receptors of the baboon cardiovascular system. *Circ. Res.* 50: 610-616.
10. SARREL, P.M. 1988. Effects of ovarian steroids on the cardiovascular system. In: *Circulation in the female*. J. Ginsburg (Ed.). Parthenon Press, Carnsforth, UK. p. 117-141.
11. WILLIAMS, J.K., ADAMS, M.R. & KLOPFENSTEIN, H.S. 1990. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 81: 1680-1687.
12. GRUCHOW, H.W., ANDERSON, A.J., BARBORIAK, J.J. & SOBOCINSKI, K.A. 1988. Post-menopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am. Heart J.* 115: 954-963.
13. SULLIVAN, J.M., VANDER ZWAAG, R. & LEMP, G.F. 1988. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 108: 358-363.
14. ROSANO, G.M.C., LINDSAY, D.C., COLLINS, P., SARREL, P.M. & POOLE-WILSON, P.A. 1993. Impairment of hyperaemic response in women with syndrome X. Beneficial effect of estradiol 17 β . (abstr) *J. Am. Coll. Cardiol.* 21: 91A.
15. MAGNESS, R.R. & ROSENFELD, C.R. 1989. Local and systemic estradiol 17 β : effects on uterine and systemic vasodilation. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)* 256:E 536-542.
16. SARREL, P.M. 1989. Progestogens and blood flow. *Int. Proc. J.* 1: 266-271
17. MAGOS, A.L., ZILKHA, K.J. & STUDD, J.W.W. 1983. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46: 1044-1048.
18. GISCLARD, V., MILLER, V.M. & VANHOUTTE, P.M. 1988. Effect of 17 β oestradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 244: 256.
19. COLLINS, P., ROSANO, G.M.C., ADAMOPOULOS, S., MC NEIL, J., ULRICH, L. & POOLE-WILSON, P.A. 1993. Reversal of acetylcholine-induced vasoconstriction by estradiol 17 β in menopausal women with coronary artery disease. *Circulation* 88: 589-1.
20. HARDER, D.R. & COULSON, P.B. 1979. Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary smooth muscle. *J. Cell. Physiol.* 100: 375-382.
21. PFEFFER, R.I., KUROSAKI, T.T. & CHARLTON, S.K. 1979. Estrogen use and blood pressure in later life. *Am. J. Epidemiol.* 110: 469.
22. ROSANO, G.M.C., SARREL, P.M., POOLE-WILSON, P.A. & COLLINS, P. 1993. Beneficial effect of oestradiol 17 β on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 342: 133-136.