

Il rischio cardiovascolare tra peri-menopausa e menopausa

Silvia Maffei, Letizia Guiducci
FONDAZIONE CNR-REGIONE TOSCANA "G. MONASTERIO"
E ISTITUTO DI FISILOGIA CLINICA CNR PISA

ABSTRACT

{ITA} La malattia cardiovascolare rappresenta in Europa la principale patologia e la prima causa di morte nella donna in postmenopausa ed è caratterizzata, nei due generi, da diversa eziopatogenesi, sintomatologia, risposta alle terapie e prognosi, con diverso peso dei fattori classici di rischio cardiovascolare. Alla transizione della menopausa o perimenopausa, sono associati profondi cambiamenti riproduttivi e ormonali. La transizione menopausale implica un significativo aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD) fino a far sì che le donne in postmenopausa raggiungano tassi di CVD pari o superiori a quelli osservati negli uomini. L'identificazione e la valutazione del rischio cardiovascolare nella donna, dunque, oltre ai fattori di rischio di malattia, deve prendere in considerazione aspetti specifici del genere femminile, con lo scopo di allestire strategie preventive e/o terapeutiche personalizzate.

{ENG} Cardiovascular disease represents the main disease in Europe and the leading cause of death in menopausal women. Women show different etiology, symptoms, response to treatment and prognosis compared with men. In addition, the weight of cardiovascular risk factors differs in both sexes. The menopausal transition, or perimenopause, is associated with profound reproductive and hormonal changes.

The transition through menopause has been implicated in a significant increase in risk for cardiovascular disease (CVD) to a point where postmenopausal women have rates of CVD equal to or greater than those seen in men.

Therefore, the assessment of cardiovascular risk in women should examine specific aspects of the female gender beyond the classic risk factors, in order to set up preventive and/or therapeutic strategies in patients.

during pregnancy is higher in macroadenomas not previously treated (medically or surgically), than in microadenomas and in treated macroadenomas. As soon as pregnancy is confirmed, it is advisable to stop therapy with dopamino-agonists except in those cases with large macroadenomas that can cause visual symptoms.

MENOPAUSA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La menopausa rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare. Questo è, in parte dovuto alla comparsa di fattori di rischio cardiovascolare che si manifestano durante la transizione menopausale. L'esaurimento della funzione ovarica determina la diminuzione, e la definitiva interruzione della produzione degli ormoni sessuali, causando il venir meno dell'effetto protettivo degli estrogeni endogeni. Le donne sviluppano la patologia cardiovascolare più tardivamente rispetto agli uomini, principalmente dopo la menopausa.

Questo ritardo nella manifestazione della MCV nel sesso femminile sembra essere dovuto alla protezione esercitata dagli steroidi sessuali. L'epoca della menopausa, infatti, a qualsiasi età avvenga, condiziona l'insorgenza di fattori di rischio CV e/o di MCV, rispetto alle donne di pari età non in menopausa. L'effetto della privazione ormonale sul rischio cardiovascolare è ancora più evidente nella menopausa precoce nella quale l'incidenza di malattia cardiovascolare è più elevata e più precoce rispetto alla menopausa fisiologica [1,2,3]. Si stima un incremento dell'80% di rischio di patologia cardiaca ischemica in donne con menopausa <40 anni

rispetto a donne con menopausa tra 49 e 55 anni; Il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari sembra essere maggiore nella menopausa chirurgica. Nelle donne soggette a ovariectomia bilaterale sono stati descritti effetti sul metabolismo glicidico e lipidico, l'aumento del rischio di sindrome metabolica e di aterosclerosi preclinica [4,5,6]. In generale il rischio di malattie cardiovascolari è più che raddoppiato tra le donne che si sottopongono a ovariectomia bilaterale rispetto alle donne in premenopausa [1].

L'ubiquità dei recettori degli estrogeni nell'organismo e il loro coinvolgimento nell'omeostasi di diversi tessuti e organi (sistema nervoso centrale, endotelio, osso, fegato eccetera) è tale per cui la carenza ormonale della menopausa induce un riassetto a livello cellulare e d'organo, con conseguenti ripercussioni sistemiche. Perciò, nella donna in menopausa, parallelamente alla carenza ormonale, si assiste a un vero e proprio cambiamento della risposta funzionale di molti organi questo rende ragione della comparsa dei fattori di rischio in questa epoca della vita delle donne. L'entità del cambiamento e la sensibilità e reattività degli organi coinvolti, condiziona la intensità e la diversificazione dei sintomi climaterici all'insorgere della menopausa.

PROFILO LIPIDICO

La prova più convincente del legame fra la menopausa e il rischio cardiovascolare è rappresentata dai cambiamenti del profilo lipidico in senso proaterogenico [7]. Con la menopausa si verifica infatti un aumento dei livelli circolanti di colesterolo totale, del colesterolo-LDL e dei trigliceridi a fronte di una stabilizzazione/diminuzione del colesterolo-HDL [8]. Cambiamenti proaterogenici del profilo lipidico e delle apolipoproteine sembrano essere specificamente legati all'invecchiamento ovarico; infatti l'aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi e le modificazioni dei livelli circolanti del colesterolo HDL sono maggiori durante la perimenopausa rispetto alla postmenopausa, mentre l'aumento della pressione arteriosa e della glicemia a digiuno sono maggiori nella postmenopausa [9], Lp(a), fattore di rischio indipendente per infarto miocardico acuto, aumenta similmente alle LDL durante la transizione menopausale [10].

Variazioni sfavorevoli di altri fattori di rischio cardiovascolari possono invece essere influenzate dall'effetto dell'invecchiamento. Alcune citochine infiammatorie come il TNF- e IL-1 sono più elevate nelle donne in postmenopausa, mentre le concentrazioni di CRP sono aumentate in entrambi peri- e postmenopausa. In generale, la post-menopausa si associa a un aumento dei radicali liberi circolanti, a cui consegue uno stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità [11]. La perimenopausa e la postmenopausa sono stati associati con dislipidemia, infiammazione, e un aumento dello stato ossidativo che nel loro complesso, espongono le donne ad un incremento del rischio cardiovascolare.

SINDROME METABOLICA

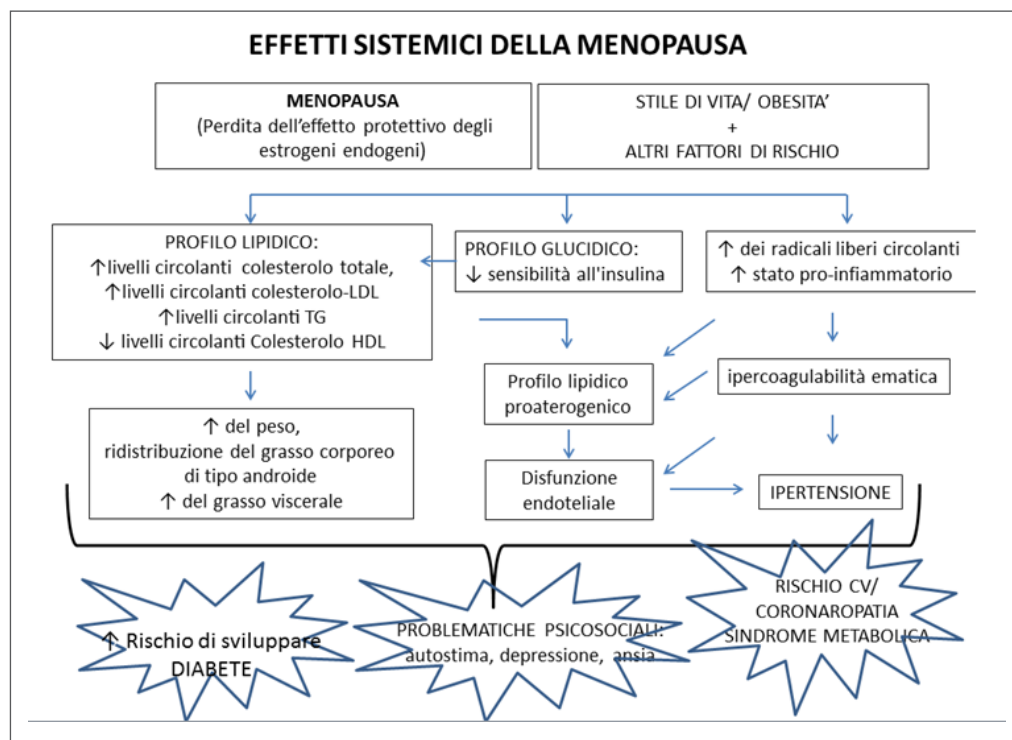
La transizione menopausale può essere associata con altri fattori di rischio cardiovascolare come la sindrome metabolica, un insieme di fattori di rischio che includono alterazioni del metabolismo del glucosio e dell'insulina, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'obesità addominale tutti correlati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. La carenza estrogenica determina anche una ridotta sensibilità all'insulina, con un rischio maggiore di sviluppare diabete mellito [11, 12].

La presenza di un aumento relativo del clima androgenico, dovuto al cambiamento nel rapporto fra testosterone ed estradiolo, è stato associato ad un aumento del rischio di sindrome metabolica suggerendo che l'interazione di testosterone ed estradiolo, piuttosto che i livelli assoluti di entrambi, possono essere alla base del rischio di sindrome metabolica osservato durante la menopausa. [15].

Di fatto, la transizione menopausale predice la sindrome metabolica, la cui gravità aumenta con il progredire verso la postmenopausa. [14]

Un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare è rappresentato dal progressivo aumento di peso con redistribuzione del grasso corporeo di tipo androide e un aumento del grasso. L'eccesso di peso non solo è associato ad un elevato rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche, ma si ripercuote negativamente anche su altri determinanti di salute connessi alla qualità della vita e alla vita sessuale. I cambiamenti ormonali in perimenopausa contribuiscono in maniera sostanziale all'aumento dell'obesità

Fig. 1 - La transizione menopausale si accompagna ad una molteplice serie di cambiamenti della biologia femminile



addominale con ulteriore morbilità fisica e psicologica. La terapia estrogenica può in parte evitare questo cambiamento della composizione corporea e le sequele metaboliche ad essa associate in menopausa [15].

MENOPAUSA ED EFFETTI VASCOLARI, ENDOTELIO E IPERTENSIONE ARTERIOSA.

L'estradiolo agisce sulla parete arteriosa, con effetti diretti sia sul tono vascolare che sullo sviluppo di aterosclerosi. Quest'ultimo sembra essere mediato, in parte, dallo stress ossidativo che aumenta in perimenopausa. La carenza ormonale determina l'aumento delle resistenze periferiche con effetti sui valori pressori [16] e, nelle donne predisposte, l'insorgenza di ipertensione arteriosa [17]. Il ruolo dell'estradiolo nella regolazione della pressione arteriosa è confermato dal fatto che la sua somministrazione a dosi fisiologiche, in postmenopausa, migliora il profilo pressorio [18].

Il contributo degli estrogeni nel controllo della pressione arteriosa, durante la vita fertile, si esplica a vario livello e attraverso molteplici meccanismi. A livello vascolare, l'estradiolo favorisce la compliance vascolare, inducendo la sintesi di ossido nitrico (o monossido d'azoto, NO) attraverso la NO-sintasi e la sua liberazione a livello endoteliale [19]. Nella cellula muscolare vascolare modifica la risposta allo ione calcio, favorendo la vasodilatazione [20].

La funzione endoteliale, predittore di malattia cardiovascolare, si modifica progressivamente durante le fasi della transizione della menopausa e l'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare e sintomi vasomotori possono influire negativamente sulla salute vascolare. Il declino della funzione endoteliale inizia durante perimenopausa e peggiora con la perdita della funzione ovarica e la carenza di estrogeni prolungata.

Con la privazione estrogenica, il tono vascolare cambia e si

riduce, nel tempo, la compliance vascolare [68]. Alcuni studi dimostrano, infatti, la diminuzione della dilatazione endotelio-mediata già dalla perimenopausa [17].

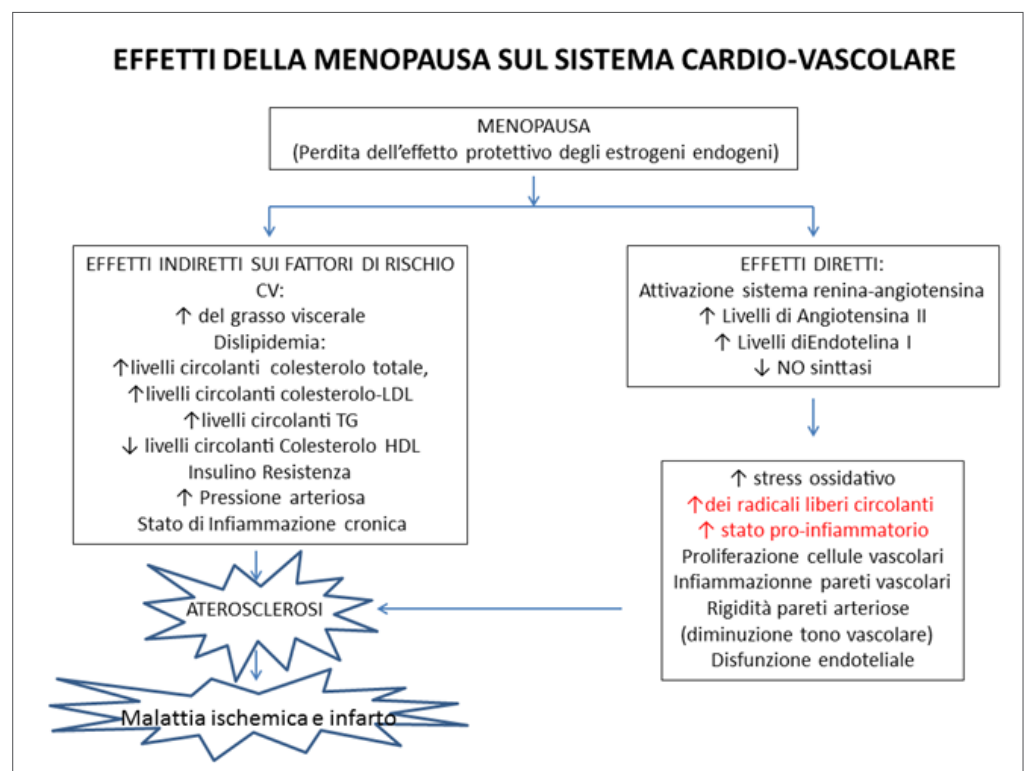
Gli ormoni sessuali femminili, sono anche coinvolti nella regolazione ormonale della pressione arteriosa attraverso la modulazione dei livelli di renina e dei peptidi natriuretici cardiaci [22, 23].

Il coinvolgimento dell'estradiolo nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa è tale per cui la sua carenza determina un aumento dei valori pressori. Già nel periodo premenopausale le donne predisposte cominciano a manifestare un aumento dei valori pressori fino alla malattia ipertensiva.

VAMPATE DI CALORE

Altre componenti legate alla menopausa si sommano agli effetti diretti e mediati della carenza estrogenica. Per esempio, la sintomatologia vasomotoria, la cui severità si associa a più elevati valori pressori, alla diminuzione della risposta vascolare, alla dilatazione endotelio mediata e a un aumentato rischio di sviluppare eventi coronarici [18, 24]. Alcuni studi indicano che le donne in postmenopausa con sindrome climaterica a prevalente componente vasomotoria hanno un aumentato rischio di patologia cardio-metabolica [25]. I sintomi vasomotori correlano positivamente con l'insulina resistenza e il diabete tipo 2. Questi risultati suggeriscono che vi è un'associazione tra sintomi vasomotori e salute metabolica, perciò le vampate di calore rappresentano un vero e proprio fattore di rischio nelle pazienti ipertese e, in generale, un fattore di rischio per coronaropatia [26] rendendo pertanto necessario il loro trattamento. Studi recenti indicano che il rischio metabolico per la malattia cardiovascolare è aumentato nelle donne in postmenopausa che soffrono di disturbi vasomotori come le vampate di calore.

Fig. 2 - L'effettore causale di maggior peso nell'innesco del rischio cardiovascolare in menopausa è l'ipoestrogenismo che determina la perdita del potere protettivo degli estrogeni



ALTRI FATTORI DI RISCHIO

Oltre al calo degli estrogeni, che comunque rappresenta il maggior fattore di rischio metabolico, altri fattori di rischio sono la diminuzione della globulina legante gli ormoni sessuali (sex hormone binding globulin, SHBG) e l'aumento dei livelli di androgeni, in particolare testosterone libero [27, 28].

A questi fattori di rischio metabolico-ormonali sistemici si aggiunge, in alcune donne, la componente ambientale (per esempio, stress lavoro correlato) [29] e psichica (ansia e depressione), che talvolta si accompagna alla menopausa (soprattutto nel periodo peri-menopausale, durante il quale le donne sono più a rischio) e che risulta essere un fattore di rischio cardiovascolare in entrambi i sessi [30,31]. Similmente l'insonnia prolungata, dovuta sia alla sindrome ansioso-depressiva che ai frequenti risvegli dovuti alle sudorazioni notturne e/o alle vampate di calore, rappresenta un fattore di rischio per infarto miocardico acuto e coronaropatia.

CONCLUSIONI

Secondo i dati attuali, la terapia ormonale non è consigliabile come strategia di prevenzione per i disturbi metabolici in menopausa. Tuttavia, se somministrata all'inizio della menopausa con l'obiettivo di garantire un continuum ormonale, a basso dosaggio e come parte di una strategia globale per prevenire le malattie croniche dopo la menopausa, è un valido strumento preventivo e terapeutico. La terapia non può prescindere da una attenta valutazione dei rischi e dei benefici e dall'esclusione delle donne con controindicazione assoluta alla terapia. Grande valore preventivo e terapeutico hanno anche altri provvedimenti assolutamente necessari come la modificazione dello stile di vita che comprende l'adozione di una alimentazione sana, l'introduzione dell'esercizio fisico mirato ed il contenimento dello stress.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265-279.
2. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161-6
3. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012 ;19:1081-7
4. Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK et al. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause*. 2006; 13:911-6
5. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:919-23
6. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E et al Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-13
7. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;15;54:2366-73
8. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol*. 2002;90:77-84
9. Karen A. Matthews,; Lewis H. Kuller, Kim Sutton-Tyrrell et al. Changes in Cardiovascular Risk Factors During the Perimenopause and Postmenopause and Carotid Artery Atherosclerosis in Healthy Women. *Stroke* 2001;32:1104-11
10. LaRosa JC. Lipoproteins and CAD risk in women. *J Miocardial Ischemia* 1991;3:35-42
11. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404
12. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;9:12-61
13. Torr ns JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16:257-64
14. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ et al Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition *J Am Heart Assoc*. 2016 3;5(8)
15. Davis SR , C. Castelo-Branco C, Chedraui P et al as the Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012 Understanding weight gain at menopause *Climateric* 2012;15:419-29
16. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens*. 1998 ;12:587-592
17. Mercurio G, Longu G, Zoncu S et al. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J*. 1999;137:692-697
18. Gerber LM, Sievert LL, Warren K et al. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause*. 2007;14:308-315
19. Khalil RA Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86:1627-1642
20. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7:47-70
21. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL et al Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition

- in healthy women *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4692-4700
22. Maffei S, Del Ry S, Prontera C et al. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:447-453
 23. Kerry L, Hildreth, Wendy M et al. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition *Menopause*. 2014; 21: 624-32
 24. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause*. 2011;18:146-151
 25. Cagnacci A, Palma F, Romani C, Xholli A, Bellafronte M, Di Carlo C. Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in peri-menopausal women? *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:359-62.
 26. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1199-1206
 27. Goto A, Chen BH, Song Y et al. Age, body mass, usage of exogenous estrogen, and lifestyle factors in relation to circulating sex hormone-binding globulin concentrations in postmenopausal women. *Clin Chem*. 2014;60:174-185
 28. Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD et al. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:508-515
 29. Maffei S, Vassalle C, ARS Toscana, La Salute di genere in Toscana: Documenti dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana 4:201-204. ISSN 1970-3244.
 30. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas* 2015;80:37-47
 31. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:71-83