

Effetto della terapia ormonale sostitutiva sul metabolismo lipidico in postmenopausa

C. RUBINO, B. VENTURA, A. D'AGATI, S.G. SCIACCHITANO, M. PANELLA

RIASSUNTO: Effetto della Terapia Ormonale Sostitutiva sul metabolismo lipidico in postmenopausa.

C. RUBINO, B. VENTURA, A. D'AGATI, S.G. SCIACCHITANO, M. PANELLA

Introduzione. Scopo di questo studio è valutare nelle donne in postmenopausa l'assetto lipidico e le sue modificazioni dopo Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS).

Metodo. Centocinquanta donne sane in postmenopausa di età media 54 anni (range 45-62 anni) sono state incluse nello studio. Cinquantaquattro, in menopausa fisiologica, sottoposte a TOS mediante estradiolo emiidrato 1mg/die più drospirenone 2 mg/die (USERS1) e 52, in menopausa chirurgica da isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, mediante estradiolo 1mg/die (USERS2), un ultimo gruppo di 42 donne, utilizzato come gruppo di controllo, non ha ricevuto alcuna terapia (NON USERS). In tutte le donne sono stati dosati i livelli plasmatici di Colesterolo Totale (CT), Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) e Trigliceridi (TG), sia al momento del reclutamento che dopo 24 mesi.

Risultati. Dopo 24 mesi di trattamento i livelli sierici di CT e LDL sono significativamente diminuiti, sia nel gruppo USERS1 (valori medi CT diminuiti del 5,4% e di LDL del 7,4%) che nel gruppo USERS2 (valori medi CT diminuiti del 7,1% e di LDL del 10%), mentre nel gruppo NON USERS si evidenzia un loro incremento (valori medi del CT aumentati del 6,6% e LDL del 7,3%). I livelli plasmatici di HDL mostrano un incremento in entrambi i gruppi USERS 1 e 2 (valori medi aumentati rispettivamente del 16,3% e 7,8%), mentre diminuiscono nelle NON USERS (5,14% in meno). Non si rilevano modificazioni significative del livello sierico di Trigliceridi nei tre gruppi.

Conclusioni. Il nostro studio conferma l'effetto benefico della TOS sul metabolismo lipidico nelle donne sane in postmenopausa riducendo i livelli sierici di colesterolo totale e di LDL ed aumentando i livelli di HDL.

SUMMARY: Effect of hormonal replacement therapy on lipid metabolism in postmenopausal women.

C. RUBINO, B. VENTURA, A. D'AGATI, S.G. SCIACCHITANO, M. PANELLA

Objectives. The aim of this study was to evaluate the effects of Hormone Replacement Therapy (HRT) on lipid metabolisms and its evolution in healthy postmenopausal women.

Methods. 150 women with mean age 54 years (Range 45-62 years) were included in the study. 54 had attained spontaneous receiving continuous combined HRT with Estradiol Hemihydrate 1mg/die and Drospirenone 2 mg/die (USERS 1), 52 surgically menopausal (with total hysterectomy) receiving Estradiol 1mg/die (USERS 2) and 42 as control group without therapy (NON USERS). Serum was analyzed for Total Cholesterol (TC), High-Density Lipoproteins (HDL) and Triglycerides (TG) in each groups at baseline and after 24 months.

Results. After 24 months of treatment USERS 1 and USERS 2 showed a reduction in serum levels of TC (average lower than 5,4% and 7,1% , respectively) and LDL (average lower than 7,4% and 7,3%, respectively), however on NON USERS their serum levels showed an increase (average CT higher than 6.6 % and LDL 7,3%). Serum HDL levels showed an increase in USERS1 and USER2 (average higher than 16,3% and 7,2 % respectively), however on NON USERS its levels decrease (5,4% less). No significant changes in serum TG in each group.

Conclusions. The results of the present study suggest a favorable effect of HRT on serum lipids in post-menopausal women, reduced total cholesterol and LDL also increased HDL serum levels.

KEY WORDS: Terapia ormonale sostitutiva - Metabolismo lipidico in postmenopausa.
Hormonal replacement therapy - Lipid metabolism in postmenopausal.

Introduzione

Le modificazioni ormonali in menopausa aumentano il rischio di patologie cardiovascolari (1-3); studi osservazionali hanno mostrato i benefici sostanziali, in termini di riduzione del rischio di patologie cardiovascolari

lari e della mortalità, della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in postmenopausa (4-6), soprattutto in coloro che iniziano tale terapia nella perimenopausa o all'inizio del periodo postmenopausale (7-10), al contrario studi che arruolavano donne a 10 anni o più dalla menopausa hanno mostrato un aumento di eventi cardiovascolari con il trattamento ormonale (11, 12).

La terapia ormonale sostitutiva è ritenuta protettiva grazie ad un meccanismo antinfiammatorio e vasoprotettivo esercitato sull'endometrio (13-15) ed all'effetto favorevole sul metabolismo lipidico e glucidico (16).

La disfunzione endoteliale si manifesta gradualmente dopo la menopausa; gli effetti cardiovascolari favorevoli della TOS dipendono dalla precocità di inizio della terapia e dalla normale funzione endoteliale (17-20), compresa l'assenza di placche ateromasiche (ipotesi del *timing*). La terapia ormonale sostitutiva combinata continua migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente (21, 23).

Le alterazioni del metabolismo lipidico, in particolare della produzione e *clearance* di chilomicroni, trigliceridi, lipoproteine a bassissima densità (VLDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL), che danno luogo a elevati livelli sierici di lipoproteine aterogeniche sono legati ad un maggiore rischio per lo sviluppo di patologia cardiovascolare (24, 25); mentre la riduzione di queste lipoproteine (in particolare LDL) è correlata con una significativa diminuzione di tale rischio. A differenza delle lipoproteine aterogeniche le HDL sembrano proteggere dallo sviluppo e dalla progressione della placca ateromasica grazie alla loro capacità *scavenger* del colesterolo tissutale (compresa la placca) (26-28).

Sia la diminuzione delle LDL che l'aumento delle HDL costituiscono obiettivi importanti per ridurre il rischio di patologia cardiovascolare.

Nel presente studio, abbiamo indagato come diversi regimi di TOS influenzano il metabolismo lipidico, inteso come marker del rischio di patologia cardiovascolare.

Metodi

Dal 2005 al 2008, 150 donne sane in postmenopausa, di età media 54 anni (range 45-62 anni) sono state inserite nello studio. Tutte con concentrazione plasmatica di 17beta-estradiolo >50 pg/mL ed in amenorrea da almeno un anno. Nessuna ha utilizzato ipolipemizzanti, antipertensivi, ormoni tiroidei nell'anno precedente né durante il periodo di osservazione. Nessuna ha assunto steroidi sessuali nell'anno precedente.

Sono state randomizzate in tre gruppi di trattamento per 24 mesi: 54, in menopausa fisiologica, sottoposte a TOS mediante *estradiolo emiidrato* 1 mg/die più *dro-*

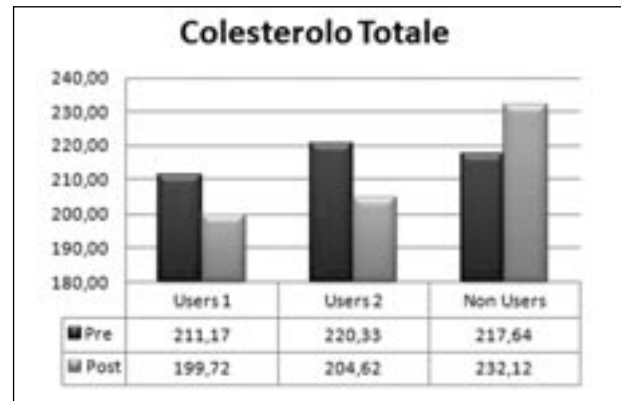


Fig. 1 - Livelli di colesterolo totale pre- e postterapia ormonale sostitutiva.

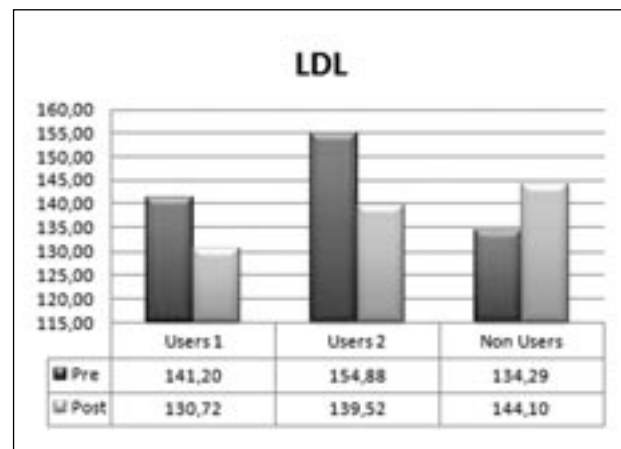


Fig. 2 - Livelli di LDL pre- e postterapia ormonale sostitutiva.

spirenone 2 mg/die (*USERS1*) e 52, in menopausa chirurgica da isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, mediante *estradiolo* 1 mg/die (*USERS2*), un ultimo gruppo di 42 donne, utilizzato come gruppo di controllo, non ha ricevuto alcuna terapia (*NON USERS*).

In tutte le donne sono stati dosati i livelli plasmatici di *Colesterolo Totale* (CT), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) e *Trigliceridi* (TG) sia al momento del reclutamento che dopo 24 mesi.

I dati sono espressi come media SEM o mediana (range: 25% al 75%).

Risultati

Dopo 24 mesi di trattamento i livelli sierici di CT e LDL sono significativamente diminuiti sia nel gruppo *USERS1* (valori medi del CT diminuiti di 5,4% e di LDL del 7,4%) che nel gruppo *USERS2* (valori medi del CT diminuiti di 7,1% e di LDL del 10%), mentre nel gruppo *NON USERS* si evidenzia un loro incremento

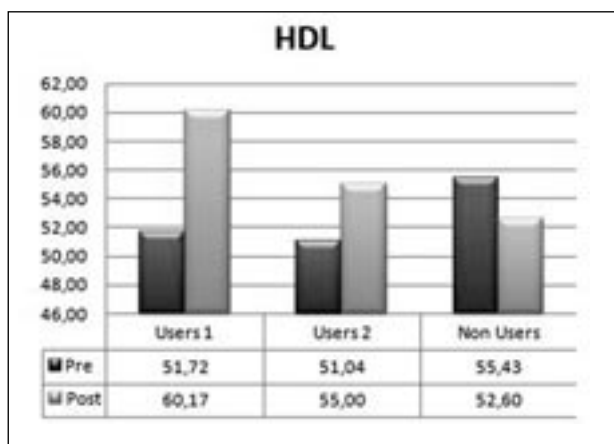


Fig. 3 - Livelli di HDL pre- e postterapia ormonale sostitutiva.

(valori medi del CT aumentati del 6,6 % e di LDL del 7,3%) (Figg. 1, 2).

I livelli plasmatici di HDL mostrano un incremento in entrambi i gruppi *USERS 1* e *2* (valori medi aumentati, rispettivamente, del 16,3% e del 7,8%), mentre diminuiscono nelle *NON USERS* (5,14% in meno) (Fig. 3). Non si rilevano modificazioni significative del livello sierico di trigliceridi nei tre gruppi.

Conclusioni

Il nostro studio conferma l'effetto benefico della TOS sul metabolismo lipidico nelle donne sane in postmenopausa, riducendo i livelli sierici di colesterolo T totale e di LDL ed aumentando i livelli di HDL.

Bibliografia

- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. Circulation 1999; 99:1132-1137.
- Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. Arch Intern Med.1995;155:57-61.
- Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. Prog Cardiovasc Dis 1995;38:199-210.
- Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:262-268.
- RossouwJE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroixAZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995;273:199-208.
- Welty FK. Preventing clinically evident coronary heart disease in the postmenopausal woman. Menopause 2004;11:484-494.
- Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone replacement therapy and atherosclerosis in postmenopausal women: does aging limit therapeutic benefits? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1669-1672.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297:1465-1477.
- HodisHN, MackWJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevianan A, Mahrer PR, SelzerRH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001 ;135:939-953.
- Koh KK. Can a healthy endothelium influence the cardiovascular effects of hormone replacement therapy? Int J Cardiol 2003;87:1-8.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999.
- Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Willis MY, Garibaldi S, Baldacci C, Genazzani AR. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. Endocrinology 2004;145:5745-5756.
- Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Circulation 1998;98:1158-1163.
- Koh KK, Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Csako G, Wacławiw MA, Panza JA, Cannon 3rd RO. Vascular effects of estrogen and vitamin E therapies in postmenopausal women. Circulation 1999;100:1851-1857.
- De Kleijn MJ, BotsML, Bak AA, Westendorp IC, Planellas J, Coelingh Bennink HJ, Witteman JC, Grobbee DE. Hormone replacement therapy in perimenopausal women and 2-year change of carotid intima-media thickness. Maturitas 1999;32:195-204.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. J Amer Coll Cardiol. 2006;47:1741-1753.
- De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzzi E. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. Atherosclerosis 1999;147:147-153
- Chen SJ, Li H, Durand J, Oparil S, Chen YF. Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. Circulation. 1996;93:577-584.
- Chen YF, Oparil S. Effects of sex steroids in vascular injury. Endocrinology of Cardiovascular Function pp 45- 49,1998.
- Li G, Chen YF, Greene GL, Oparil S, Thompson JA. Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro. Circulation. 1999;100:1639 - 1645
- Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart. N Engl J Med. 2007;356:2639 -2641.
- Miller AP, Feng W, Xing D, Weathington NM, Blalock JE, Chen YF, Oparil S. Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries. Circu-

- lation. 2004;110:1664–1669.
24. Miller AP, Xing D, Feng W, Fintel M, Chen YF, Oparil S. Aged rats lose vasoprotective and anti-inflammatory effects of estrogen in injured arteries. *Menopause*. 2007;14:251–260.
 25. Xing D, Miller A, Novak L, Chen YF, Oparil S. Estradiol and progestins differentially modulate leukocyte infiltration after vascular injury. *Circulation*. 2004;109:234–241.
 26. Sherwood A, Bower JK, McFetridge-Durdle J, Blumenthal JA, Newby LK, Hinderliter AL. Age moderates the short-term effects of transdermal 17beta-estradiol on endothelium-dependent vascular function in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1782–1787.
 27. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000;133:933–941.
 28. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701–1712.
-