

**9**

## **Il rischio cardiovascolare**



## 9.1 Note di patogenesi

### 9.1.1 Introduzione: Aumento degli “anni di menopausa” ed epidemiologia delle malattie cardiovascolari

L'aumento delle sessantenni, in Italia passate dal 9 al 13% in meno di una generazione, ed il prolungamento della vita finoltre gli 82 anni, hanno largamente ampliato gli “anni di menopausa” nei Paesi industrializzati. L'OMS ritiene che, nei prossimi 30 anni, il numero di donne in menopausa potrebbe più che raddoppiarsi, passando dagli attuali 470 milioni a circa 1 miliardo e 200 milioni. Tutto ciò comporta un aumento degli anni con *ipo-estrogenismo* ed una possibile maggiore incidenza di patologie direttamente o indirettamente correlate con questo deficit ormonale (1).

Le malattie cardiovascolari (MCV) si collocano per l'appunto fra le patologie correlate alla caduta dei livelli plasmatici degli estrogeni. L'importanza di questa patologia deriva dall'essere la 1<sup>a</sup> causa di morte, responsabile del 53% di decessi di donne USA, ossia ben superiore al 18% di morti per neoplasie ed al 4% circa per tumore al seno. Dati analoghi sono registrati in Italia. In particolare viene stimato che una donna statunitense, all'età di 50 aa., abbia il 46% di probabilità di ammalarsi di coronaropatia ed il 31% di morirne. Tutto ciò fa comprendere come sia necessario saper valutare da vicino ogni strategia per riconoscere le eventuali maggiori condizioni di rischio e minimizzarle.

Di MCV le donne sono mediamente colpite 10 aa più tardi di quanto si verifici negli uomini. Se ovariectomizzate prima dell'epoca di menopausa, ne sono colpite con una

Nell'ultimo decennio le MCV sono risultate la prima causa di morte negli USA. Nella popolazione femminile la mortalità proporzionale è risultata del 53,1% per le MCV, del 3,8% per le neoplasie del seno e del 17,6% per gli altri tumori.

Sulla base degli studi osservazionali l'HRT sembra ridurre il rischio di MCV tra il 35% ed il 50% rispetto ai controlli.

Numerose evidenze hanno indotto a considerare la menopausa, o lo stato di carenza estrogenica, come un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

prevalenza simile, se non superiore, a quella dei loro coetanei, e comunque con una incidenza superiore a quella delle proprie coetanee non ancora in menopausa. Mentre solo 1/9 ne fa esperienza nell'età fra i 45 ed i 64 aa, tale incidenza si triplica dopo i 65 aa (2). Questi ed altri studi hanno spinto a considerare la menopausa come un *fattore indipendente* di rischio cardiovascolare, tanto da farla inquadrare tra i fattori di IIa categoria, come il diabete mellito, o la inattività fisica o l'HDL ridotto (3).

### 9.1.2 MCV: fattori di rischio

Sicuramente si riconoscono precisi fattori di rischio, alcuni non modificabili, ma importanti da conoscere e valutare, e molti altri correggibili. Prima di considerarli, due concetti fondamentali:

a. Il rischio di evento cardiovascolare aumenta notevolmente quando più fattori di rischio sono presenti contemporaneamente ed è influenzato dal loro livello;

b. Se la malattia cardiovascolare è già presente, la correzione dei fattori di rischio ha grande possibilità di prevenire nuovi eventi patologici.

### Fattori di rischio non modificabili

Grande importanza riveste la **storia familiare** di patologia coronarica (4,5). In tal senso è importante verificare se un familiare ha presentato un episodio di infarto del miocardio, un intervento di rivascolarizzazione coronarica o morte improvvisa, rispettivamente prima dell'età di 55 anni se di sesso maschile, e prima di 65 anni se di sesso femminile (6).

Ovviamente, altro fattore di rischio non modificabile è l'**età**, sia per un processo di invecchiamento, e conseguenti alterazioni omeostatiche vascolari e metaboliche, sia per il prolungarsi della esposizione ad altri fattori di rischio.

Secondo l'*American Heart Association* (AHA), anche il **fattore etnico** sembra rappresentare di per sé un fattore di rischio per patologia cardiovascolare, con un più alto rischio per le ispaniche di razza nera e le donne messicane (7).

## Fattori di rischio modificabili

**Fumo di sigaretta:** Per quanto, in generale, con le diverse campagne sanitarie si stia assistendo ad una diminuzione dell'incidenza del fumo di sigaretta, il numero di fumatrici è stazionario o addirittura in aumento, soprattutto in età più giovani. Ciò crea da un canto

Il fumo anticipa l'età della menopausa di 2-3 anni nelle fumatrici, e di circa 1 anno nelle ex fumatrici.

una lunga esposizione agli effetti patogeni del tabacco fumato, e, dall'altro, un anticipo della menopausa di circa 2-3 aa (8).

Il fumo presenta diversi effetti dannosi sull'apparato cardiovascolare determinando una riduzione dei livelli plasmatici di HDL-col., un aumento della pressione arteriosa, dei livelli di fibrinogeno e catecolamine circolanti con conseguente incremento di 2-6 volte del rischio di danno coronarico. L'effetto deleterio del fumo sembra essere dose-dipendente.

Il fumo sembra agire anche apportando modificazioni dell'assetto lipidico con incremento delle LDL, dei trigliceridi, delle VLDL e riduzione delle HDL, con andamento direttamente dipendente dalla dose di fumo inalata (9,10). A ciò deve essere aggiunto poi l'effetto di ossidazione delle LDL e di facilitazione della formazione delle LDL ossidate da parte di altri agenti ossidanti (11).

È stato dimostrato che il fumo accelera l'aterogenesi nelle arterie di medio e grosso calibro in maniera direttamente proporzionale alla quantità ed alla durata di tale abitudine (11).

Il fumo di sigaretta è non solo fortemente correlato alla patologia aterosclerotica ed alla cardiopatia ischemica ma sembra essere anche il principale fattore di rischio per trombosi coronarica

In aggiunta all'essere patogeneticamente correlato alla patologia aterosclerotica ed alla cardiopatia ischemica (**livello Ia**) (12), il fumo sembra essere anche il principale fattore di rischio per trombosi coronarica (13).

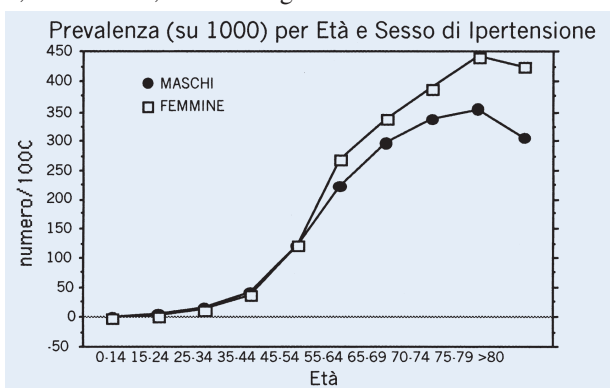
Circa il 75 % delle morti improvvise cardiache sono legate a trombosi acuta nei soggetti fumatori (14), e questo si verifica in particolare modo nelle donne giovani (15) (**livello Ib**)

Recentemente è stato confermato, con un ampio studio prospettico, una positiva relazione tra fumo di sigaretta e diabete mellito, a sua volta fattore di rischio indipendente di patologia aterosclerotica.

Le donne che fumano più di 2 pacchetti di sigarette al giorno, presentano un aumento del 74 % del rischio, rispetto alle non fumatrici, di avere un diabete (16).

Questi diverse condizioni convergono sinergicamente nella formazione di placche aterosclerotiche, con conseguenti manifestazioni cliniche di angina stabile, e successivamente nella possibile rottura della placca stessa, responsabile, a sua volta, di manifestazioni cliniche di angina instabile, infarto del miocardio, morte improvvisa.

**Ipertensione arteriosa:** ha una elevata prevalenza in Italia (Figura 1), e, ovviamente, aumenta significativamente il rischio relativo di pato-



logia cardiovascolare. La prevalenza dell'ipertensione aumenta progressivamente, di più

nella donna dopo la menopausa che nell' uomo di pari età, ad indicare un possibile ruolo protettivo degli steroidi sessuali femminili (17).

La prevalenza dell'ipertensione aumenta progressivamente più nella donna dopo la menopausa che nell'uomo di pari età

Gli *estrogeni* solitamente contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi pressoria, con effetto a breve termine di tipo vasodilatatorio e quindi antiipertensivo, attraverso un'azione diretta, [legata all'interazione degli estrogeni stessi con le cellule muscolari lisce della parete vasale e conseguente modifica dei canali del potassio e del calcio, attraverso

la stimolazione della produzione di ossido nitrico (NO), potente agente vasodilatante, da parte delle cellule endoteliali (18,19)], ed ancora attraverso un effetto a lungo termine vasoprotettivo di tipo genomico.

Similmente all'estradiolo, il *progesterone*, sembra indurre una vasodilatazione endotelio-dipendente (20) e tale azione sembra avvenire in maniera dose-dipendente (21). Inoltre il *progesterone* inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce delle pareti vasali e tutti quei processi di rimodellamento vasale associati ad ipertensione e patologia aterosclerotica (22).

Diversamente dal progesterone naturale, i progestinici di sintesi sembrano antagonizzare l'effetto benefico dell'estradiolo sulla parete vasale (23,24) inibendo la sintesi di ossido nitrico indotta dall'estradiolo stesso (25,26).

Esiste una diversa specificità biologica, fra uomo e donna, nel mantenimento dell'omeostasi pressoria: in particolare, è presente una differenza legata al genere nell'elasticità della parete arteriosa, con una maggiore compliance vascolare nelle donne. Tuttavia nelle

Esistono dati contrastanti circa l'effetto degli estrogeni sulla P.A. nelle donne in postmenopausa

donne sopra i 60 anni la pressione arteriosa, ed in particolare la pressione sistolica, aumenta a volte fino a valori tali da superare quelli riscontrabili nei coetanei, suggerendo la perdita di quella maggiore elasticità delle pareti arteriose (27). Proprio questo cambiamento fra prima e dopo i 60 aa lascia ipotizzare un ruolo degli estrogeni nella protezione vascolare e nella funzione arteriosa (28,29). In ogni caso, la letteratura non fornisce dati univoci circa i rapporti tra menopausa, carenza estrogenica e pressione arteriosa. Alcuni autori hanno evidenziato valori tensivi più elevati nelle donne in postmenopausa ed un incremento più sensibile della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispetto alle donne in età fertile (30,31). Gli stessi autori hanno dimostrato un incremento dell'incidenza di ipertensione arteriosa di circa 4 volte nelle donne in postmenopausa (40% nelle donne in postmenopausa vs 10% nelle donne in premenopausa) ed in particolare un incremento di circa 4-5 mmHg nella pressione arteriosa sistolica, maggiormente coinvolta nel danno aterosclerotico **(livello Ib-II)**.

Malgrado le tante acquisizioni rimane sempre difficile separare l'effetto della menopausa stessa da quello prodotto dall'invecchia-

È difficile separare l'effetto della menopausa da quello prodotto dall'invecchiamento sulla pressione arteriosa.

mento sulla pressione arteriosa. L'osservazione che in donne in menopausa precoce, sia spontanea che chirurgica, e quindi assai prima dei 50 anni, vi sia un aumento della pressione arteriosa, anche fino a valori elevati, fa ritenere che la carenza estrogenica possa essere responsabile della patogenesi ipertensiva. Tuttavia, i dati circa l'effetto della somministrazione di preparazioni estrogeniche sulla pressione arteriosa nelle donne in postmenopausa sono ancora contrastanti, secondo alcuni con conseguente riduzione dei valori pressori (32,33), secondo altri con effetto neutrale rispetto ai controlli (34-36) (**tab. 2**).

**Alterato assetto lipidico:** La menopausa modifica in senso aterogeno il metabolismo lipoproteico.

I cambiamenti del quadro lipidico sembrano iniziare già in premenopausa e determinarsi per lo più nel primo anno della postmenopausa (37). L'elevazione del colesterolo LDL, spesso si associa a ridotta estrogenizzazione dei tessuti, con riduzione dei recettori periferici per queste lipoproteine ed una conseguente loro maggiore produzione. In uno studio italiano cross-sezionale è stato evidenziato che indipendentemente dall'età, la menopausa si associa ad un aumento del colesterolo totale (3.1%) ed in particolare dell'LDL colesterolo (4.0%) (38).

In Italia la percentuale di donne tra 35 e 64 anni con colesterolo elevato, tra 200 mg/dl e 300 mg/dl, si aggira sul 60-70%, e quella di donne con valori superiori a 300 mg/dl è di circa 3-5%. Ciò indica la necessità di porre maggiore attenzione alla correzione dell'assetto lipidico, e, forse, la necessità di una maggiore o più capillare informazione.

Elevati livelli di lipoproteina (a), si associano ad un incremento del rischio cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio

Dagli anni 70 in poi è stato ampiamente dimostrato che le modificazioni dell'assetto lipidico si associano ad un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare (**livello Ia**). Alti livelli plasmatici di colesterolo si accompagnano ad aterosclerosi coronarica,



con conseguente riduzione del flusso ematico cardiaco e rischio di infarto del miocardio (**livello Ib**). Si stima che più di 1/3 delle donne in postmenopausa presentino alti livelli plasmatici di colesterolo e che la riduzione del 25% dello stesso, porti ad una diminuzione del rischio coronarico del 50%. In effetti numerosi studi epidemiologici ed angiografici indicano uno stretto rapporto esistente tra tali quadri lipoproteici e rischio di coronaropatia: l'aumento del colesterolo totale e delle LDL è direttamente correlato al rischio di malattia coronarica e la loro riduzione diminuisce la mortalità. Una particolare aterogenicità è propria delle LDL piccole e dense, delle forme ossidate di LDL, e della Lp(a). Studi prospettici hanno riportato che elevati livelli di lipoproteina (a), in particolare valori > 0,30 g/l, si associno ad un incremento del rischio cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio (39). Ma il maggior potere aterogeno e predittivo nei confronti della malattia cardiovascolare, sembra legato all'associazione tra bassi livelli di HDL ed alti livelli di trigliceridi (**livello Ib**). Numerosi studi in letteratura hanno sottolineato l'associazione tra alti livelli plasmatici di trigliceridi e rischio cardiovascolare in entrambi i sessi (40,41) (**livello Ib**).

Nello studio di Framingham è stato evidenziato un incremento del rischio di infarto del miocardio di 3 volte nell'uomo e di ben 9 volte nella donna con un colesterolo totale > 270 mg/dl, in confronto ad individui con valori < 190 mg/dl (42).

La menopausa comporta anche un aumento, dei trigliceridi, del colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoprotein, LDL) (+ 8/28%) (43,44), un aumento della lipoproteina (a), fortemente aterogena (45), dei trigliceridi (+ 4/12%), ed una diminuzione del colesterolo veicolato dalle lipoproteine ad elevata densità (High Density Lipoproteins) (HDL) (- 2/8%) (46)

Diversi studi in vitro ed in vivo hanno evidenziato come, l'estradiolo abbia un importante ruolo come agente antiossidante per le LDL proaterogene (47,48). Altro effetto antiaterogeno mediato dagli

Si stima che, in menopausa, più di 1/3 delle donne presentino alti livelli di colesterolo e che una riduzione del 25% della colesterolemia riduca il rischio coronarico del 50%.

estrogeni è l'inibizione della captazione e accumulo delle LDL ossidate a livello delle pareti vasali (49,50). La carenza estrogenica inoltre riduce la produzione epatica di Apolipoproteina A (soprattutto di Apo A1), costituente delle lipoproteine HDL 2 ad effetto profibrinolitico ed accelera il catabolismo epatico delle HDL ad opera della Lipasi epatica (51).

A differenza degli estrogeni, il progesterone naturale non sembra presentare alcuna interferenza sul metabolismo lipoproteico (52).

**Sovrappeso ed Obesità:** L'obesità, oltre ad un effetto additivo sui fattori di rischio coronarico, è di per se stessa fattore di rischio. Nel 1999 l'ISTAT ha fotografato la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in Italia (**per le definizioni in classi ponderali secondo la WHO vedi pag 000**). Dall'indagine emerge che il numero di obesi in Italia è di 4 milioni (25% di incremento rispetto al 1994) (53).

Due fattori esterni sono associati in maniera influente sulla comparsa di obesità e sovrappeso: l'area geografica ed il titolo di studio. La prevalenza di sovrappeso ed obesità cresce, dal nord-Italia

Nord-Italia	(sovrappeso 30 %, obesità 7.5%)
Centro	(sovrappeso 32.8%, obesità 8.1%)
Isole	(sovrappeso 33.4%, obesità 9.3%)
Meridione	(sovrappeso 36.9%, obesità 11.4%)

(sovrappeso 30%, obesità 7.5%) al centro (sovrappeso 32.8%, obesità 8.1%), alle isole (sovrappeso

33.4%, obesità 9.3%) e raggiunge massimi valori nel meridione (sovrappeso 36.9%, obesità 11.4%).

La prevalenza di sovrappeso ed obesità cresce poi dagli individui con una laurea o diploma di scuola media superiore (sovrappeso 24.5%, obesità 4.3%), a quelli con licenza di scuola media inferiore (sovrappeso 31.4%, obesità 7.3%), e raggiunge massimi valori in individui con licenza elementare (sovrappeso 42.7%, obesità 16.5%).

Vi sono precisi rapporti fra la modificazione del peso e la menopausa. L'obesità aumenta con l'età ed acquisisce particolare rilevanza nella fascia di età tra i 45-54 anni (13%). Tale fascia di età, è quella che ingloba tutto il periodo perimenopausale ed è particolarmente

critica per la donna, in cui il tasso di obesità raddoppia rispetto alla fascia di età dei 35-44 anni (12.8% vs 5.8%). I valori mediamente più elevati di obesità femminile (come anche maschile) si osservano nella fascia di età tra 55-64 anni. Lo stesso dato vale per la prevalenza del sovrappeso che aumenta con l'età per raggiungere nelle donne tra i 45-54 anni una prevalenza del 30% e nella fascia di età successiva una prevalenza del 38%. Mentre la prevalenza di sovrappeso ed obesità combinate assieme nei maschi segue una curva che sale rapidamente sin dalle età più basse, nelle donne tale curva mostra una salita meno rapida fino alla fascia di età dei 35-44 anni, quando inizia a salire parallelamente a quella dei maschi. Nella fascia di età che coincide con la peri- e post-menopausa, circa il 50% delle donne presenta un eccesso di peso corporeo.

In peri- e post-menopausa, circa il 50% delle donne presenta un eccesso di peso corporeo.

L'incremento di peso che si verifica nelle donne in postmenopausa è un evento legato all'invecchiamento e non influenzato in maniera rilevante dal cambiamento del quadro ormonale legato alla menopausa. Studi longitudinali hanno chiaramente evidenziato che la transizione menopausale si associa ad una diminuzione del contenuto di massa magra a scapito di un aumento del contenuto di massa grassa (54).

L'8 - 10% di donne al di sopra dei 55 anni sembra essere affetta da un ipotiroidismo subclinico

Con l'invecchiamento, da una parte si instaura una riduzione della spesa energetica, legata sia ad una riduzione del metabolismo basale che dell'attività fisica non lavorativa (55). Su quest'ultimo parametro un'importante influenza può essere esercitata da un umore depresso (56). Peraltro è possibile che in alcuni casi particolari stati emotivi possono associarsi ad un aumento del desiderio e dell'assunzione di cibi, con un aumento dell'apporto calorico.

Anche una riduzione dell'attività tiroidea può essere causa di un aumento di peso. L'attività tiroidea non mostra chiare modificazioni riferibili alla menopausa (57-59), ma con l'invecchiamento si osserva una progressiva riduzione dell'attività tiroidea (60), tanto che una percentuale tra l'8% ed il 10% di donne al di sopra dei 55 anni sembra essere affetta da un ipotiroidismo subclinico (61).

Infine vi può essere un aumento del cortisolo, che assieme all'iposterogenismo, può favorire una ridotta sensibilità all'insulina. Inoltre,

Le modificazioni ormonali peri-e post-menopausali, possono condurre ad un accumulo di grasso a livello viscerale

in sinergia con la diminuzione dell'ormone della crescita, si verrebbe a favorire un accumulo di grasso a livello viscerale (62). Tale accumulo, a sua volta, instaura un circolo patogenetico, che dalla aumentata resistenza dei tessuti periferici all'insulina, porta all'iperinsulinemia ed al successivo ulteriore accumulo di grasso viscerale.

**Diabete:** Dall'analisi ISTAT (1999-2000) (63) emerge che la prevalenza di diabete nella donna è del 3.98%. Come il sovrappeso e l'obesità, anche il diabete ha una massima prevalenza nel meridione (4.11%) ed una minima al nord (3.58%) ed aumenta con l'età. Nella donna, la prevalenza di diabete è abbastanza stabile fino alla fascia

Il diabete di tipo 2 è la maggiore alterazione metabolica e si manifesta inizialmente con una intolleranza glucidica ed una alterata glicemia a digiuno

di età 35-44 anni (0.54%), ed aumenta poi bruscamente per diventare 2.53% tra i 45-54 anni, 6.9% tra i 55-64 anni, e raggiungere i massimi livelli di 13% tra i 75-79 anni. L'arteriosclerosi coronarica e periferica degli arti è la causa più frequente di malattia e di morte nei diabetici.

Occorre tuttavia notare che il diabete di tipo 2 o non-insulino-dipendente rappresenta la punta più alta di una alterazione metabolica che inizia molto prima con una intolleranza glucidica ed un controllo inadeguato della glicemia a digiuno. La prevalenza dell'intolleranza glucidica è simile o superiore a quella del diabete (64). Per esempio in una popolazione italiana ove la prevalenza di diabete era

Il diabete può esacerbare gli effetti di altri fattori di rischio favorendo l'aterogenesi. Le diabetiche hanno una più elevata mortalità e morbilità per MCV rispetto agli uomini diabetici

uguale al 5.2%, la prevalenza dell'intolleranza glucidica risultava dell'8.2%.

([www.who.int/ncd/dia/databases3.htm#7](http://www.who.int/ncd/dia/databases3.htm#7))

In menopausa, per il venir meno dell'influenza estrogenica sulle cellule  $\beta$  pancreatiche, si assiste ad una progressiva riduzione della reattività pancreatica, che si traduce poi in una riduzione della secrezione pancreatica di C-pepti-

de. Ciò è compensato da un aumento dell'emivita dell'insulina plasmatica e da un parziale aumento della risposta insulinemica allo stimolo del glucosio plasmatico. Questa situazione si associa, più tardivamente, ad un aumento della resistenza periferica all'insulina e ad una diminuzione della frazione di insulina trattenuta dal fegato (65). Per l'instaurazione di un simile precario equilibrio metabolico la donna in menopausa viene ad essere esposta, da un canto ad un maggior rischio di ridotta tolleranza glucidica (IGT) o di diabete mellito di tipo 2 (NIDDM) e dall'altro a condizioni di iperinsulinemia, considerata, di per sé, fattore indipendente di rischio cardiovascolare. Infatti, almeno nelle fasi iniziali della malattia sembra favorire l'aterogenesi, sia modificando il metabolismo lipidico sia influenzando in maniera negativa l'ipertensione arteriosa e la fibrinolisi (**livello II**). In aggiunta è stato dimostrato, che il diabete può esacerbare gli effetti dei già noti fattori di rischio (aumento dei trigliceridi, riduzione delle HDL e glicosilazione delle LDL) favorendo l'aterogenesi. Per tale motivo le donne diabetiche sembrano avere una più alta percentuale di mortalità e morbilità per patologia cardiovascolare rispetto agli uomini diabetici (66,67). Diversi studi prospettici hanno dimostrato che alti livelli di glucosio ematico e/o di emoglobina glicata predispongono la pazienti diabetiche a sviluppare disturbi cardiovascolari (68), in accordo con il fatto che alti livelli di glucosio ematico possono danneggiare la parete vasale.

Le pazienti con diabete di tipo 2 e con uno stato di insulino-resistenza possono, quindi, presentare segni di attivazione endoteliale e/o alterata funzione endoteliale (69-71). In pazienti sane, l'insulino-resistenza è associata alla circolazione di un elevato numero di molecole di adesione con danneggiamento dei meccanismi di omeostasi vasale in parte mediati dall'ossido nitrico (NO)(72,73).

**Sindrome Metabolica:** l'aumento di peso e le modificazioni della composizione corporea sono alla base della patogenesi di questa sindrome (WHO, 1999). Rappresenta una complessa alterazione dell'omeostasi metabolica dei lipidi e dei carboidrati, tale da esporre il soggetto ad un elevato rischio cardiovasco-

La sindrome metabolica determina un rischio cardiovascolare superiore a quello imputabile ai singoli fattori di rischio in forma isolata.

lare, superiore a quello imputabile ai singoli fattori di rischio presenti in forma isolata.

La **diagnosi di sindrome metabolica** si pone in presenza di almeno 3 dei seguenti fattori:

1. **obesità addominale:** circonferenza vita superiore a 102 cm per l'uomo e 88 cm per la donna;
2. **ipertrigliceridemia:** concentrazione plasmatica di trigliceridi >150 mg/dl (1,69 mmol/l);
3. **ipoalfalipoproteinemia:** concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL <40 mg/dl (1,04 mmol/l) nell'uomo e <50 mg/dl (1,29 mmol/dl) nella donna;
4. **ipertensione:** valori pressori >130/85 mmHg;
5. **intolleranza al glucosio con iperglicemia a digiuno > 110mg/dl**

Come si è già detto, numerosi studi sono concordi nel sostenere che l'obesità costituisca un fattore di rischio *indipendente* di malattia cardiovascolare in entrambi i sessi (74,75) (**livello Ia**). Willet e coll. hanno dimostrato come, in donne con un incremento del BMI compreso fra 25 e 29 Kg/m<sup>2</sup>, malgrado di lieve entità, si determini un rischio di malattia cardiovascolare ben due volte maggiore rispetto ad una popolazione di donne più magre (BMI <21 Kg/m<sup>2</sup>) (74). Una larga percentuale di questo aumentato rischio è attribuibile

L'obesità costituisce un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare in entrambi i sessi

all'effetto che l'eccesso di adiposità viene ad esercitare sulla pressione arteriosa, sulla tolleranza glucidica e sulle lipoproteine e i trigliceridi. Una riduzione di peso, associata ad una modesta attività fisica, sembra capace di determinare un miglioramento di questi parametri (76) (**livello Ib**).

L'alterata distribuzione del grasso inizia a partire dalla V-VI decade di vita ed è caratterizzata dalla tendenza a passare, nella donna, da una distribuzione di tipo ginoide (a pera), dove il grasso si localizza a livello di glutei e cosce, ad una di tipo androide (a mela), con deposizione del grasso a livello dell'addome e delle braccia.

Il *grasso ginoide* è più resistente alle catecolamine e più sensibi-

le all'insulina di quanto non sia il grasso androide; quindi caratterizzato da un più facile turnover di acidi grassi e da minori conseguenze negative sul metabolismo (77).

Il *grasso androide* è più sensibile alle catecolamine e meno sensibile all'insulina, risultando, quindi, metabolicamente più attivo, e quindi più pericoloso. Rilascia più facilmente trigliceridi e si associa più facilmente a disordini metabolici (78), come dislipidemie, ipertensione, iperinsulinemia (79-82), diabete mellito (83,84).

Quindi, indipendentemente dal grado di obesità totale, la distribuzione del grasso di tipo androide, con aumento del rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi, sembra conferire un più alto rischio cardiovascolare rispetto ad un assetto di tipo ginoide.

Vi sono precise ed importanti conseguenze dell'aumento di peso in menopausa: l'obesità infatti aumenta anche la prevalenza di una serie di patologie croniche che influenzano negativamente la qualità di vita, soprattutto in questa fase di *mezza età*. In particolare l'adiposità addominale si associa ad una serie di limitazioni funzionali, dalle difficoltà respiratorie e maggiore incidenza di bronchiti o dispnea anche dopo piccoli sforzi, fino alle ridotte capacità di deambulazione e di genuflessione, e finanche nel lavarsi e nel vestirsi (85) riducendo significativamente l'attività fisica, spesso già poco praticata. Inoltre l'aumento di peso aggrava la patologia osteoarticolare e le lombosciatalgie, la cui incidenza si presenta discretamente aumentata nel periodo post-menopausale. Infine è da considerare che l'obesità si associa anche ad una aumentata incidenza di calcolosi e di tumori epatici, la cui incidenza passa da uno 0.43% nella fascia di età 35-44 anni a 2.12% tra i 55 e i 64.

Ma l'eccessivo aumento ponderale, oltre a questo possibile forte impatto negativo sulla qualità di vita, presenta anche un notevole impatto sulla mortalità, favorendo la comparsa di intolleranza glucidica e diabete, e già per questa via, da sola, aumentando il rischio

La distribuzione del grasso con aumento del rapporto vita/ fianchi, sembra conferire un più alto rischio cardiovascolare

Il diabete nella donna aumenta il rischio relativo di patologia cardiovascolare di 6-7 volte

Tra i 45 e i 64 anni per l'aumento di ogni punto dell'IMC, si osserva un aumento relativo del rischio di mortalità di circa il 3-4%

relativo di patologia cardiovascolare di 6-7 volte (86). In pratica si può considerare che in questa fascia di età (45-64 anni) ad ogni aumento di 1 punto dell'IMC, corrisponde un aumento del rischio relativo di mortalità di circa il 3-4% (87).

## Fattori di rischio di recente acquisizione

**Elementi infiammatori ed emostatici:** Il concetto nuovo è che l'aterosclerosi viene oggi riconosciuta come *malattia infiammatoria cronica* delle arterie: all'iniziale alterata funzione endoteliale si sovrappone poi una reazione infiammatoria e trombotica con attivazione della adesività piastrinica e dei fattori della coagulazione.

La malattia aterosclerotica è una malattia infiammatoria cronica dei vasi arteriosi

Le *concentrazioni dei fattori emostatici* possono modificarsi sia per alterata produzione sia per un ridotto consumo, e possono essere causa od effetto della ipercoagulabilità presente nella aterosclerosi.

Nell'ambito delle MCV non si è in grado di riconoscere un singolo fattore della coagulazione o un fattore infiammatorio come fattore patogenetico

La concentrazione di parte di tali fattori è poi geneticamente determinata ed essi sono spesso associati in non chiaro rapporto di causalità ad altri fattori di rischio modificabili quali il fumo, l'obesità, i lipidi, l'uso di alcool ed il diabete. Tutto ciò rende piuttosto difficile assumere un singolo elemento della omeostasi coagulatoria o un singolo fattore infiammatorio come fattore di maggior rischio per malattia cardiovascolare. Ciò nonostante esistono ormai molti studi che analizzano ciascun fattore con un proprio peso specifico nell'ambito delle valutazioni globali. Si può ritenere che la menopausa, di per sé, comporta variazioni fisiologiche di variabili trombotiche correlate al rischio cardiovascolare.

**I fattori della coagulazione:** il **fibrinogeno** rappresenta un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari (88,89) (**livello II**). In particolare i livelli di fibrinogeno aumentano in post menopausa e l'utilizzo di terapia sostitutiva della menopausa comporta, all'opposto, un decremento di tali livelli (90). In ogni caso uno studio prospettico su una ampia popolazione ha evidenziato un rischio relati-



vo significativamente elevato per CHD per alti valori di fibrinogeno (91) (**livello Ib**).

In menopausa aumenta la viscosità del sangue, in parte dovuta ad un aumento della viscosità plasmatica, in parte all'aumentato ematocrito, che riflette anche l'aumento del fibrinogeno e dei lipidi (92). L'HRT è risultata essere associata a riduzione di questi parametri reologici (93). Si è osservato in associazione con la menopausa un aumento del Fatt VII, XI, e del fattore di inibizione fibrinolitica PAI-1 (94), mentre non si è osservato variazione dei fatt VIII, del Fatt di Von Willebrand (vWF) o dei D-dimeri.

Gli effetti della menopausa si manifestano anche sul sistema fibrinolitico, e ciò è importante perché una alterata capacità fibrinolitica (come in presenza di elevati livelli di inibitore del plasminogeno PAI-1 e del plasminogeno attivatore tissutale TPA (inibitori della fibrinolisi) è associata ad un aumentato rischio cardiovascolare.

L'HRT orale è associata ad un incremento dei fatt IX, della resistenza alla prot C attivata (APC) e della prot C reatt (CRP).

Il *Framingham Offspring Study* ha evidenziato come il potenziale fibrinolitico sia proporzionale ai livelli estrogenici (**livello Ib**): infatti i livelli di PAI-1 e del TPA sono più bassi in donne in premenopausa rispetto alle donne in postmenopausa ed in donne utilizzatrici di HRT rispetto alle non utilizzatrici (95). Ciò potrebbe spiegare in parte un effetto cardioprotettivo degli estrogeni mediato da un aumento del potenziale fibrinolitico.

L'HRT soprattutto nella fase iniziale può alterare il pathway infiammatorio

Studi recenti, come si diceva all'inizio, hanno messo in evidenza come anche fattori di infiammazione possono essere predittivi di disturbi cardiovascolari. In particolare si sono analizzati 4 fattori, ritenuti markers di danno endoteliale che riflette una aterosclerosi preclinica, la **prot C reatt**; il vWF, il fatt VIIIc, la E-selectina. Si è evidenziando un precoce e sostenuto aumento della prot C reatt ed un decremento della E-selectina, mentre non si è individuato alcun effetto sugli altri fattori con l'utilizzo

L'HRT è associata ad un aumentato rischio di 2-4 volte di tromboosi venose profonde

della terapia sostitutiva orale (96) (**livello II**). Ciò potrebbe invece spiegare effetti avversi e precoci della terapia sostitutiva che soprattutto nella fase iniziale può alterare il *pathway* infiammatorio.

Recentemente infine si è studiata la relazione fra 14 variabili trombotiche (precedentemente correlate al rischio cardiovascolare) con lo stato menopausale e con l'uso di HRT in una popolazione di 975 donne. Questo studio ha confermato i dati già descritti per quanto riguarda la menopausa ed ha evidenziato che l'HRT orale è associata ad un incremento dei fatt IX, della resistenza alla proteina C attivata (APC) e della proteina C reatt (CRP), mostrando anche differenze in rapporto alla terapia orale o transdermica (97).

In particolare alti livelli plasmatici di proteina C reattiva si associano ad un incremento di tre volte del rischio di infarto del miocardio e ad un incremento del rischio di stroke di 2 volte (98, 99).

Gli ultimi studi hanno ribadito come l'HRT si associ ad un aumentato rischio di tromboembolie venose (**livello Ib**). La tromboembolia venosa include sia le trombosi venose profonde degli arti inferiori, sia le embolie polmonari che sono potenzialmente eventi fatali. Nella popolazione generale questo rischio è di 1-4/1000 adulti per anno, ed è aumentato in chi ha già avuto un precedente, o si è sottoposto di recente ad interventi chirurgici, o ha avuto fratture, o disordini coagulatori geneticamente determinati.

Anche l'uso dei contraccettivi orali aumenta il rischio di tromboembolie e ciò dipende dalla quota estrogenica ed è dose dipendente. La potenza biologica degli estrogeni generalmente utilizzati nella terapia sostitutiva è 1/5 di quella dei contraccettivi orali. Tuttavia studi recenti hanno evidenziato che anche la terapia sostitutiva è associata ad un aumentato rischio di 2-4 volte di trombosi venose (100, 101). Questi dati sono stati confermati anche nello studio HERS sull' utilizzo della HRT in donne che già avevano avuto eventi cardiovascolari (101).

Un fattore di rischio cardiovascolare di recente identificazione è

La HRT è in grado di diminuire i livelli di Lp(a)

la **lipoproteina (a)** [Lp(a)] che è in grado di interferire con il sistema emocoagulativo, essendo la sua struttura chimica molto simile a quella del plasminogeno (**livello II**). La

valutazione dei suoi livelli soprattutto nella popolazione femminile va associata alla misurazione dei valori delle HDL e dei trigliceridi per quanto riguarda la valutazione del rischio cardiovascolare in quanto non essendo ancora la Lp(a) considerata un fattore di rischio maggiore (che cioè incide singolarmente sul rischio) deve essere valutata insieme ad altre componenti lipidiche. La HRT è in grado di diminuire i livelli di Lp(a) (102). Alcuni studi recenti identificano la Lp(a) anche come indipendente fattore di rischio per tromboembolie venose (103).

**Iperomocisteinemia:** Una serie di evidenze epidemiologiche ha evidenziato come l'iperomocisteinemia debba essere considerata un fattore indipendente di rischio aterosclerotico ed aterotrombotico. Tuttavia non è ancora chiaro quali livelli di omocisteinemia siano coinvolti nella patogenesi di eventi aterosclerotici.

L'iperomocisteinemia moderata è associata ad un rischio elevato di cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale e periferica; l'aumento dell'omocisteina sierica di circa 5  $\mu\text{mol/L}$  sembra equivalere, in termini di rischio coronarico, ad un aumento di circa 20 mg/dL di colesterolemia totale (104, 105).

La relazione fra iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare si rende evidente per valori di omocisteina superiori a 15  $\mu\text{mol/litro}$  e aumenta gradualmente, senza manifestare un effetto soglia. Una metanalisi di 27 studi ha mostrato che un incremento di 5  $\mu\text{mol/litro}$  di omocisteina plasmatica aumenta il rischio cardiovascolare di 1.6 volte (95% C.I., 1.4-1.7) per gli uomini e di 1.8 volte (95% C.I., 1.3-1.9) per le donne (106) (**livello Ib**).

Le concentrazioni plasmatiche a digiuno di omocisteina in donne in menopausa sono significativamente più alte di quelle trovate in donne in premenopausa e negli uomini

Nelle pazienti con omocistinuria e iperomocisteinemia severa, dovuta a deficit di cistationina  $\beta$ -Sintetasi (CBS), metilen tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) o ad errori congeniti del metabolismo della vitamina B l'evento trombotico primario riguarda prevalentemente le vene ed assai raramente le arterie (107). Pertanto, riguardo l'omocistinuria, i momenti patogenetici sembrano essere primariamente legati a fenomeni trombotici e non aterosclerotici della parete vasale sia venosa che arteriosa.

Qualunque causa che induca permanenza di valori moderato-elevati di omocisteina induce parallelamente aumentato rischio cardiovascolare

Numerosi studi hanno sottolineato come l'associazione tra omocisteina plasmatica e rischio cardiovascolare e/o entità del danno aterosclerotico si estrinseca attraverso una gradualità di iperomocisteinemia da livelli medio bassi sino a valori moderato-elevati (106). Se tale gradualità è la conseguenza di una sommatoria patogenetica verso lo svilup-

po di un danno cardiovascolare è possibile assumere che qualunque causa che induca permanenza di valori moderato-elevati di omocisteina induce parallelamente aumentato rischio cardiovascolare. Riconosciute cause di iperomocisteinemia sono le basse concentrazioni sieriche od intraeritrocitarie di folati (108, 109) il deficit di Vit B12 (109, 110), una ridotta funzionalità renale (111, 112) ed il genotipo TT per il polimorfismo del MTHFR associato ad un ridotto intake di folati. Infine una **iperomocisteinemia lieve-moderata** può essere un fattore di rischio per malattia tromboembolica (113, 114).

Le concentrazioni plasmatiche a digiuno di omocisteina in pazienti in menopausa sono significativamente più alte di quelle riscontrate in premenopausa e nell'uomo; inoltre il carico metioninico (0.1g/Kg) incrementa la concentrazione di omocisteina significativamente di più che nelle donne in premenopausa (115, 116). L'incremento delle concentrazioni di omocisteina evidenziate in menopausa potrebbe essere direttamente collegato allo stato di ipoestrogenismo. A riprova di ciò si è evidenziato che la terapia ormonale sostitutiva è in grado di abbassare i livelli di omocisteina.

Studi condotti con terapia sostitutiva diversificata per vie di somministrazione, dosaggi e tempi, hanno dimostrato la capacità di ridurre i livelli di omocisteina del 10-20%

In particolare, studi recenti, condotti con terapie sostitutive diversificate per vie di somministrazione, dosaggi e tempi, hanno dimostrato la capacità di ridurre i livelli di omocisteina del 10-20% (117, 118). Infine è anche documentato in menopausa, l'effetto dei folati nell'indurre una riduzione dei livelli di omocisteina; si potrebbe ipotizzare un effetto combinato ma, sembra, anche indipendente nel cooperare ad una riduzione del rischio cardiovascolare da iperomocisteinemia in menopausa (106,116,119).

## 9.2 Definizioni e raccomandazioni diagnostiche

### 9.2.1 Controlli clinici raccomandati

**Anamnesi** (soprattutto per conoscere la longevità e le eventuali malattie dei genitori e dei fratelli e sorelle)

**Esame obiettivo nell'ambito di una visita ginecologica:** peso, altezza, pressione arteriosa ed esame della cute [in particolare dei piedi per escludere o evidenziare eventuali lesioni distrofiche].

#### **Esami da consigliare a ciascuna donna:**

- Emocromo completo
- Glicemia (eventuale OGTT se glicemia a digiuno compresa tra 115 e 139 mg/ml)
- Valutazione funzionalità renale: Cretinemia, Uricemia
- Colesterolemia totale, HDL-col, LDL-col
- Trigliceridemia
- Esame delle urine (per escludere ematuria, proteinuria e glicosuria)
- ECG standard (a 12 derivazioni) eventualmente anche da sforzo se paziente molto sedentaria ed intenzionata a riprendere adeguata attività fisica
- Misurazioni ripetute della P.A. ed eventuale automisurazione domiciliare (con ricorso ad Holter pressorio se livelli molto irregolari)
- Controllo frequente del peso
- Controllo annuale dell'altezza e della circonferenza addominale (limite di guardia >88 cm ).

### 9.2.2 Definizioni delle classi di normalità e di patologia in base ai livelli lipemici, di pressione arteriosa, di peso/altezza, di glicemia e al tipo di diabete

**Tab. 1 – Secondo il Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III 2001)(120).**

	Mg / dl	Mmol / L	Classificazione
<b>Colesterolo totale</b>	< 200	< 5.17	Livelli plasmatici desiderabili
	200-239	5.17 – 6.19	Valori borderline
<b>LDL colesterolo</b>	< 100	< 2.59	Livelli plasmatici ottimali
	100 – 129	2.59 – 3.34	Limiti superiori della norma
<b>HDL colesterolo</b>	< 40	< 1.03	Bassi livelli plasmatici
	≥ 60	≥ 1.55	Elevati livelli plasmatici

## Raccomandazioni per il monitoraggio del metabolismo lipidico:

Misurare il Colesterolo Totale e l' HDL colesterolo

- In donne **senza** altri fattori di rischio:

- Se Colesterolo <200 mg/dl e HDL  $\geq$ 45 mg/dl si eseguono controlli di routine
- Se Colesterolo <200 mg/dl, ma HDL <45 mg/dl, eseguire analisi delle LDL e trigliceridi (LDL <160 mg/dl; TGL < 150 mg/dl)
- Se Colesterolo tra 200 e 239 mg/dl, HDL  $\geq$ 45 mg/dl iniziare strategie correttive
- Se Colesterolo  $\geq$ 240 mg/dl valutare subito le LDL ed i trigliceridi ed eventuali strategie correttive.

- In donne **con meno di 2 fattori di rischio** cardiovascolare:

- Mantenere LDL <160 mg/dl. (Obiettivo secondario HDL >45 mg/dl e Trigliceridi <150 mg/dl)

- In donne **con piu' di 2 fattori** di rischio cardiovascolare

- Mantenere LDL <130 mg/dl. (Obiettivo secondario HDL >45 mg/dl e Trigliceridi <150 mg/dl)

- In donne **con precedenti eventi** cardiovascolari o con diabete

- Mantenere LDL <100 mg/dl.
- (Obiettivo secondario HDL >45 mg/dl e Trigliceridi <150 mg/dl)

**Tab. 2 – Definizione delle classi di normalità e di patologia in base ai livelli pressori secondo The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.**

	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)	Raccomandazioni
Ottimale	< 120	< 80	
Normale	< 130	< 85	Recheck in 2 yr
Alta / Normale	130 – 139	89	Recheck in 1 yr
<b>Ipertensione</b>			
Stadio 1	140 – 159	90 – 99	Conferma in 2 mis.
Stadio 2	160 – 179	100 –109	Refer < 1 month
Stadio 3	$\geq$ 180	$\geq$ 110	Refer < 1 week

## Raccomandazioni di screening per la pressione arteriosa:

Misurare la pressione arteriosa (vn <140/90). Poiché la pressione aumenta con l'età:

- se la misurazione è <130/85 mmHg si può ricontrollare la pressione periodicamente;
- se la misurazione è tra 130-139 e 85-89 mmHg è da ricontrollare dopo 1 anno;
- se la misurazione è tra 140-159 e 90-99 mmHg, è da riconfermare dopo 2 mesi;
- se la misurazione è tra 160-179 e 100-109 mmHg è da rivalutare entro un mese;
- se la misurazione è >180/110 mmHg è da rivalutare entro una settimana (121)

**Tab. 3 – Definizione delle classi ponderali: secondo WHO**

BMI = (peso in Kg / altezza in metri<sup>2</sup>) x 100

CLASSIFICAZIONE	BMI
Sottopeso	< 18,5
Normopeso	20,0 - 25,0
Sovrappeso	25,0 - 29,9
Obesità	> 30,0

WHR: Circonferenza vita / circonferenza fianchi

WHR > 0,85 : obesità viscerale (androide)

WHR < 0,75 : obesità periferica (ginoide)

WHR Ideale < 0,72 (Nurse's Health Study)

## Raccomandazioni per il peso corporeo:

Misurare sempre il peso e l'altezza cercando di mantenere l'IMC tra 18.5 e 25

Misurare sempre la circonferenza addominale, cercando di mantenerla <88 cm

**Tab. 4 – Definizione di normalità e di patologia  
in base ai livelli glicemici**

Livelli normali glicemia basale	< 110 mg/dl (6.1 mmol/L)
Intolleranza glucidica	110 mg/dl – 126 mg/dl
Diabete Mellito	> 126 mg/dl (7 mmol/L) in due o più occasioni > 200 mg/dl (11.1 mmol/L) a 120' dopo carico orale

## Raccomandazioni per il controllo del metabolismo glucidico:

Misurare in tutte le donne di età superiore ai 45 anni la glicemia a digiuno ed eventualmente sotto carico orale. Poiché il metabolismo glucidico peggiora con l'età, la valutazione deve essere ripetuta ogni 3 anni.

Valutazioni più frequenti e più precoci possono essere effettuate in individui a maggiore rischio quali: obesi, soggetti con parenti di primo grado affetti da diabete, membri di gruppi etnici a maggiore rischio, donne che hanno partorito un figlio con peso > 4 Kg, pazienti affette da ipertensione, soggetti con livelli di HDL colesterolo  $\leq 45$  mg/dl e trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl.

Nelle donne con diabete misurare routinariamente la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicosilata (Hb A1c; VN < <7), mantenendo un atteggiamento aggressivo nel controllo delle lipoproteine, come se si trattasse di paziente che avesse già avuto un evento coronarico (120, 121).

Tab. 5 – Raccomandazioni diagnostiche:  
Diagnosi di diabete mellito: classificazione OMS del 1999 (122)

Normale (mg/dL)	Diagnosi di IFG, Alterata Glicemia a digiuno (mg/dL)	Diagnosi di IGT, Alterata tolleranza glucidica (mg/dL)	Diagnosi di Diabete Mellito (mg/dL)
Glicemia a Digiuno < 110	Glicemia Digiuno 110-126	OGTT 75 g glucosio x os Glicemia a 2 ore 140-200	Glicemia a Digiuno $\geq 126$ oppure una glicemia casuale $\geq 200$ + tipici sintomi del diabete: poliuria, polidipsia, perdita di peso, polifagia, visione sfuocata, vaginite.

Diagnosi di iperinsulinemia

Rapporto Glicemia/Insulina ((mg/dl) / ( $\mu$ IU/ml)) < 4,5 come indice di insulino resistenza.

## 9.3 Strategie preventive e/o terapeutiche nei confronti degli eventi cardiovascolari

### 9.3.1 Le misure non farmacologiche

Le misure non farmacologiche (alimentazione, attività fisica e abitudine al fumo) rappresentano il cardine della prevenzione cardiovascolare

Rappresentano il cardine della prevenzione cardiovascolare. Si basano su tre interventi distinti sullo stile di vita, che riguardano **l'abitudine al fumo, l'alimentazione, e l'attività fisica.**

Gli obiettivi sono sempre gli stessi, sia nella



prevenzione primaria che nella terapia e prevenzione secondaria: ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari.

### Limitazione o cessazione del fumo

L'interruzione del fumo porta ad una rapida ed improvvisa caduta del rischio di malattia.

#### Strategia:

- motivazione della paziente (e della famiglia) eventualmente ricorrendo anche a centri antifumo;
- uso di sostituti della nicotina o altri farmaci (sempre in associazione alla motivazione)

L'interruzione del fumo porta ad una rapida ed improvvisa caduta del rischio di malattia

### Dieta equilibrata

La normalizzazione del peso corporeo sembra ridurre il rischio di MCV del 35-50%. L'*obesità centrale* è maggiormente implicata nella patologia coronarica. La dieta associata all'esercizio fisico risulta molto importante nel migliorare la distribuzione del grasso corporeo. L'end point di una dieta equilibrata dovrebbe essere la riduzione del WHR a valori inferiori a 0,72.

La normalizzazione del peso corporeo sembra ridurre il rischio di MCV del 35-50%

**Tab. 6 – Paziente in soprappeso / obesa e / o con adiposità addominale**

Obbiettivi:	Strategie:
Raggiungere un IMC= 25 Kg/m <sup>2</sup> (valore ottimale) o almeno una riduzione ponderale di 5-10 Kg rispetto al peso iniziale	la riduzione ponderale deve essere ottenuta producendo un deficit calorico di 300-800 Kcal al giorno rispetto alla dieta abituale del soggetto, tale differenza calorica può essere ottenuta sia diminuendo l'apporto calorico della dieta che aumentando l'attività fisica

**Tab. 7 – Paziente normopeso senza adiposità addominale**

Obbiettivi:	Strategie:
mantenere il peso corporeo	

**Tab. 8 – Caratteristiche qualitative della dieta e prevenzione cardiovascolare**

Obbiettivi	Strategie
Ridurre grassi saturi (7-10% delle calorie totali) e colesterolo alimentare (<250 mg/ die)	Limitare il consumo di grassi / alimenti di origine animale
Preferire i grassi insaturi, specie i monoinsaturi (10-15% delle calorie totali)	Scegliere oli di origine vegetale e margarine soffici (olio extravergine di oliva, oli e margarine di mais, arachide, girasole, ecc.)
Aumentare consumo di: legumi, verdura, frutta e cereali non raffinati	3 porzioni di legumi a settimana 1 porzione di verdura / giorno 3-4 pezzi di frutta / giorno
Aumentare consumo di pesce (ricco in acidi grassi omega-3)**	Almeno 2-3 porzioni / settimana
Moderare il consumo di alcool	2 bicchieri di vino / giorno (salvo controindicazioni specifiche)
Moderare il consumo di sale:<6 g / die	Limitare l'aggiunta di sale agli alimenti, l'uso di alimenti conservati e l'uso di acque minerali

### Adeguata e regolare attività fisica

Numerosi studi in letteratura suggeriscono che un adeguato esercizio fisico ed in particolare l'esercizio aerobico si accompagna ad un incremento dei livelli plasmatici di HDL, ad una riduzione della pressione arteriosa, del peso corporeo, delle LDL-c, dei trigliceridi, con normalizzazione dei livelli glicemici e riduzione dell'aggregabilità piastrinica (*Nurse's Health Study*).

**Tab. 9 – Attività fisica consigliata**

Obiettivo	Strategie
Almeno 30 minuti al dì di esercizio fisico aerobico di moderata intensità possibilmente tutti i giorni e comunque non meno di 3 / 4 volte a settimana	-camminare a passo svelto -ciclismo in piano o bici da camera -nuoto -ballo -giardinaggio
N.B: se il paziente vuole effettuare attività fisiche più intense, sempre di tipo aerobico, è necessario valutare eventuali controindicazioni e modulare dieta e terapia farmacologia	

## Gestione dello stress

La diminuzione dello stress mostra un impatto positivo sul benessere cardiovascolare. Il meccanismo di tale effetto benefico non sembra essere del tutto noto, probabilmente si correla al miglioramento del profilo pressorio e della performance cardiaca. Può essere utile ricorrere a precisi supporti psicoterapeutici.

## Uso di antiossidanti

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che si assiste ad una riduzione dell'incidenza di patologia coronarica in donne che fanno uso di frutta e vegetali ricchi di vitamine e antiossidanti quali la vitamina C, Vit. E, betacarotene e acido folico, quest'ultimo in particolare è correlato all'abbassamento dei livelli plasmatici di omocisteina.

I supplementi dietetici di folati si sono rivelati efficaci nel ridurre le concentrazioni di omocisteina plasmatica, con un effetto tanto maggiore tanto più alte sono le concentrazioni di omocisteina plasmatica o tanto più basse sono le concentrazioni di folati plasmatici prima del trattamento (123). Se assunto da solo, l'acido folico viene assorbito al 100%; la percentuale scende al 50% se preso con gli alimenti.

Occorre inoltre tener presente che la cottura degli alimenti contenenti acido folico ne riduce notevolmente il suo contenuto di circa l'80%.

### 9.3.2 Le misure farmacologiche non ormonali

#### Statine ed ipolipemizzanti

L'obiettivo, in presenza di livelli elevati di colesterolo, non riducibili con dieta ed attività fisica, è quello di ridurli a meno di 200 mg/dl (5,18 mmol/L) con farmaci adeguati. Nonostante in numerosi trial clinici farmaci ipocolesterolemizzanti come le statine si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di infarto del miocardio e accidenti cerebrovascolari in *prevenzione secondaria*, nelle donne esiste indicazione al trattamento della ipercolesterolemia per *prevenzione primaria* solo se han-

L'end point del trattamento ipocolesterolemizzante è quello di raggiungere livelli plasmatici di colesterolo totale inferiori a 200 mg/dl e livelli di trigliceridi inferiori a 150 mg/dl

no un rischio di evento cardiovascolare >20% in 10 anni (vedi tabella del rischio): manca cioè una specifica indicazione per quelle che, pur essendo ipercolesterolemiche, abbiano un rischio cardiovascolare più basso. In condizioni di normalità i livelli di trigliceridi devono attestarsi su valori inferiori ai 150 mg/dl (1,69 mmol/L). Donne con alti livelli plasmatici di trigliceridi generalmente rispondono bene al trattamento con misure non farmacologiche.

Farmaci non ormonali utilizzati per iperlipidemia mista sono: fibrati, ac. nicotinico, o statine (queste ultime soprattutto per diminuire i livelli di colesterolo LDL, mentre i primi due per ridurre i trigliceridi [anche efficaci gli oli marini] ed aumentare l'HDL). Le statine (Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Fluvastatina) sono farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi) che hanno dimostrato capacità di ridurre i livelli plasmatici di LDL-col del 18-55% e dei trigliceridi del 7-30% e di aumentare le HDL-Col del 5-15%. Studi clinici randomizzati, controllati hanno dimostrato l'efficacia della terapia con statine nel ridurre la mortalità per cardiopatia ischemica del 25%. In termini di prevenzione primaria, si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'incidenza di infarto del miocardio, di morte per malattie cardiovascolari e nel ridurre l'incidenza di eventi coronarici acuti maggiori negli uomini e nelle donne anche con livelli di colesterolo normali [WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) e AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study/West Of Scotland Coronary Prevention Study*)]. Anche per quanto riguarda la prevenzione secondaria, si è riscontrata l'efficacia delle statine nel ridurre la mortalità totale anche se l'efficacia di tale trattamento sembra essere meno evidente nella popolazione femminile [studio CARE (*Cholesterol Recurrent Events*)].

Se dieta ed esercizio fisico non dovessero risultare efficaci nel normalizzare lipemia e pressione arteriosa, dovrebbe essere considerata una terapia con ipolipemizzanti e antiipertensivi

## Antipertensivi

Oltre il 50% delle donne con più di 55 anni d'età presenta valori pressori elevati. Dal momento che spesso manca una sintomatologia specifica, è bene raccomandare di controllarli regolarmente ogni 6

mesi. Donne in peri e postmenopausa con inadeguato assetto lipidico e ipertensione arteriosa dovrebbero essere incoraggiate a modificare la propria dieta e le proprie abitudini di vita al fine di migliorare quel profilo. Se la dieta e l'esercizio fisico non dovessero risultare efficaci, dovrebbe essere considerata una terapia con farmaci **ipolipemizzanti e antiipertensivi**.

Oltre il 50% delle donne con più di 55 anni d'età presenta valori pressori compatibili con la diagnosi di ipertensione arteriosa

Dati in letteratura confermano che la riduzione della pressione arteriosa permette anche di ridurre gli eventi cardiovascolari. La scelta dei farmaci antiipertensivi deve essere effettuata in funzione delle caratteristiche cliniche dei singoli pazienti da trattare. Secondo le linee guida europee tutte le classi di farmaci anti-ipertensivi e le associazioni di più farmaci anti-ipertensivi a basso dosaggio possono essere impiegate per il controllo dei livelli di pressione arteriosa. Nelle donne in menopausa è frequente la coesistenza di più fattori di rischio cardiovascolare con la ipertensione arteriosa configurando il quadro clinico della **sindrome metabolica**. In queste pazienti la strategia antiipertensiva, a parità di efficacia sui livelli pressori, dovrà privilegiare quei farmaci caratterizzati da un effetto neutro o positivo sui livelli glicemici e sulla insulino-resistenza (ACE-inibitori, stimolanti dei recettori imidazolinici, doxazosina, clonidina, telmisartan). Altri farmaci anti-ipertensivi sono:

- diuretici tiazidici (da usare con attenzione in caso di diabete, iperlipidemia e bassi livelli di HDL);
- beta bloccanti (soprattutto in presenza di angina, ma con effetti indesiderabili sulla trigliceridemia e sul colesterolo HDL);
- calcio antagonisti (spesso associati agli ACE inibitori, ma anche ai beta bloccanti o a basse dosi di tiazidici)

È importante considerare che non tutti i farmaci sono adeguati per ogni donna, e che molte ipertese, pur eseguendo terapia, non hanno una normalizzazione dei livelli pressori, restando esposte ai rischi in modo considerevole. Da ciò la raccomandazione ad eseguire appropriati controlli per verificare l'efficacia della strategia farmacologica seguita.

**In donne diabetiche:** Il Diabete Mellito è un *fattore di rischio indipendente* per patologia cardiovascolare. Accelera il processo aterosclerotico e incrementa il rischio di ischemia coronarica acuta. Risulta essere frequentemente associato ad ipertensione, obesità e ad alterazione dell'assetto lipidico plasmatico.

Per ridurre il rischio cardiovascolare in donne con diabete va mantenuto il controllo soprattutto della colesterolemia oltre che della glicemia e insulinemia, ridotta l'obesità e promosso l'esercizio fisico

Un programma volto a ridurre il rischio cardiovascolare in donne con diabete deve essere soprattutto volto al controllo della colesterolemia oltre che della glicemia e insulinemia, ed alla riduzione dell'obesità con promozione dell'esercizio fisico. Infatti, in pazienti con sindrome metabolica l'intervento sullo stile di vita si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di diabete del 54% (124).

Il trattamento farmacologico con acarbose riduce nelle stesse pazienti oltre al rischio di diabete anche il rischio futuro di eventi cardio e cerebro-vascolari.

Lo studio UKPDS (125) ha dimostrato che nei pazienti diabetici con HbA1c <7%, uno stretto controllo dei valori pressori è più efficace dello stretto controllo dei valori glicemici nel ridurre gli eventi microvascolari, e la incidenza di eventi cardio e cerebro vascolari e tutti gli end point diabetici. Questi dati indicano che la gestione del paziente diabetico deve essere prevalentemente cardiovascolare, improntandola allo stretto controllo dei valori pressori da mantenere al di sotto di 120/80 mmHg e quelli del colesterolo totale inferiori a 200 mg/dl e di LDL inferiori a 100 mg/dl.

### 9.3.3 *Le misure farmacologiche ormonali*

**Estrogeni ed altri:** Il dibattito su benefici e rischi da HRT è ancor oggi aperto, malgrado gli ultimi studi comparati sui *media* e nonostante una lunga serie di ricerche molto autorevoli sia per impostazione, che per numerosità di soggetti, e fondi economici investiti.

L'HRT può aiutare nella *prevenzione primaria*? Numerosi dati osservazionali hanno suggerito come nelle donne che facciano uso di HRT per lungo tempo, si verifichi una riduzione dell'incidenza di

eventi cardiovascolari attribuendo alla terapia estrogenica la capacità di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare dal 35% al 50% rispetto ai controlli (126-129).

L' *Asymptomatic Carotid Progression Study* (ACAPS) (130) ha mostrato una minor progressione della placca carotidea valutata mediante ultrasuoni in donne che avevano assunto terapia ormonale sostitutiva rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso. Sono ben conosciuti alcuni effetti positivi degli estrogeni sull' assetto lipidico, glucidico e sulla funzione endoteliale anche se non è sempre chiaro il ruolo del progestinico dato in associazione. Gran parte degli studi volti a verificare l'effetto cardioprotettivo della HRT sono stati condotti prevalentemente in pazienti in terapia solo estrogenica (ET), chiarendo poco sugli effetti cardiovascolari della terapia estro-progestinica (EPT), ossia sul ruolo dei progestinici sia per il tipo di molecola utilizzata, sia per la dose, sia ancora per la via di somministrazione.

Tuttavia, altri studi osservazionali in passato (131) e il *Women's Health Initiative study* (WHI)(132) non hanno riportato alcun effetto cardioprotettivo degli estrogeni in termini di *prevenzione primaria*, inducendo ad una profonda riflessione sui dati acquisiti con i tanti studi osservazionali. Il WHI, studio randomizzato e controllato con placebo, condotto su 16.608 donne in postmenopausa, finalizzato a valutare, in prevenzione primaria, rischi e benefici della HRT sull'incidenza delle malattie cardiovascolari, ha prodotto, in particolare, risultati che gli autori hanno presentato come espressione di aumentato rischio di eventi cardiovascolari (vedi tab. 1, capitolo 2).

In realtà, in molti si ritiene che le conclusioni cui gli AA sono giunti possono essere utili per valutare gli effetti ed i riflessi di quella terapia in USA, nelle modalità con cui veniva eseguita, ossia di prevenzione per eventi cardiovascolari. Una prevenzione per tutte le donne, sane o già colpite da qualche patologia, metabolica e/o cardiovascolare, e in tutte l'età (risultando infatti l'età media di 64 aa) insomma per qualsiasi donna in realtà già a maggior rischio di patologia CV.

In realtà, a guardar bene, l'insieme degli eventi cardiovascolari osservati con la HRT, comprende soprattutto un aumentato rischio

per trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, mentre non risulta aumentata la mortalità cardiovascolare, né la necessità di PTCA (*Percutaneous transluminal coronary angioplasty*) o CABG (*coronary artery bypass grafting*), né il numero di maggiori eventi cardiovascolari. Alla luce di queste osservazioni non sembra del tutto appropriato considerare tale studio come espressione di un effetto negativo dell'HRT sull'apparato cardiovascolare *in toto*.

Inoltre, malgrado gli studi randomizzati siano quelli che più forniscano prove di evidenza, non sono mancati, in questi ultimi studi, limiti di interpretazione dei dati ed errori metodologici di non lieve entità:

a) il calcolo del rischio cardiovascolare complessivo è basato sulla somma di eventi vascolari arteriosi e venosi e non si sono considerati i due eventi come eventi eziopatogenetici differenti. Può inoltre essere considerato erroneo valutare lo studio di outcomes non correlati senza adeguati aggiustamenti statistici

b) al momento dell'interruzione del trial 5.2 anni lo studio non possedeva adeguata potenza statistica

c) il range di età delle pazienti è molto ampio e le pazienti hanno più le caratteristiche di donne che comunemente si incontrano oltre i 10 anni dalla menopausa che non di "healthy postmenopausal women" come proclamato dagli AA, quindi con età e BMI assai più elevati rispetto a quanto rilevato in altri centri Europei nella pratica clinica

d) le pazienti sono state sottoposte ad un unico schema di terapia ormonale senza individuazione di una personalizzazione del bilancio rischio/beneficio, per di più utilizzando una terapia, con estrogeni coniugati equini (ECE) e medrossiprogesterone acetato (MAP), comunemente utilizzata, e quasi in forma esclusiva, negli Stati Uniti, ma assai meno diffusa in Europa, ove solitamente si utilizzano altri tipi e dosi di estroprogestinici, con differenti modalità di somministrazione

e) Il numero di donne (e di medici) venuti a conoscenza dell'essere in trattamento è stato elevato rispetto a quanto normalmente ci si aspetta da uno studio in doppio cieco.

I risultati del braccio del WHI condotto nelle pazienti isterectomizzate trattate con soli ECE non confermano l'aumento del rischio di patologia coronarica osservato con ECE + MAP, bensì indicano una lieve riduzione con un trend verso un'ulteriore riduzione di



rischio con il protrarsi della terapia (vedi tab. 2, capitolo 2) (133).

In conclusione, la raccomandazione di escludere l'ET/EPT da un utilizzo in termini di prevenzione primaria della patologia cardiovascolare non risulta ancora definitiva ed unanimemente riconosciuta, ma anzi sembra reclamare ulteriori studi.

## **Prevenzione secondaria**

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria il primo studio clinico randomizzato con doppio cieco e' stato l'HERS nel 1998 (134). L'HERS non ha evidenziato un beneficio nella riduzione complessiva del rischio di patologia CV associato all'uso di EPT in pazienti con pregresso evento cardiovascolare ma al contrario un aumento di rischio di eventi coronarici acuti nel primo anno di terapia (135). Di conseguenza l'*American Heart Association*, l'*American College of Cardiology*, non raccomandano l'uso dell'ET/EPT nella prevenzione secondaria delle MCV.

Questo studio certamente non ha confermato gli effetti cardioprotettivi della terapia ormonale sostitutiva in donne con malattia coronarica nota. Infatti, in 2763 donne in menopausa (età media 66.7 anni) in trattamento, pur non essendosi evidenziato un aumento di infarti del miocardio non fatali, si è visto un significativo aumento di eventi coronarici acuti, soprattutto nel primo anno di terapia (dato che non è stato osservato nel gruppo di pazienti che oltre alla terapia ormonale sostitutiva assumeva statine). Lo studio HERS è stato interrotto prima del previsto ma, in qualche modo è poi proseguito valutando, dopo i primi 4 anni di follow up, l'effetto della terapia ormonale combinata sul rischio di stroke, non evidenziando alcun aumento del rischio. Al contrario il *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) (136) ha dimostrato che in donne anziane (fino oltre i 90 anni) con pregresso stoke la terapia ormonale sostitutiva non è efficace nel prevenire un secondo episodio. Un recente paragone delle casistiche italiane con quelle dello studio HERS ha dimostrato che solo lo 0.4% delle donne che si rivolgono ai centri per la menopausa italiani ha caratteristiche simili a quelle delle pazienti incluse nello studio HERS.

Sicuramente, un dato importante, tratto dall'HERS (135), è che l'HRT nelle pazienti in postmenopausa raddoppia o addirittura tripli-

ca il rischio di trombosi venosa e/o embolia polmonare. Occorre pertanto cautela nel somministrare qualsiasi forma di HRT in donne con storia personale o familiare di tromboembolismo o qualora dovesse essere necessaria una prolungata immobilizzazione della donna stessa.

Le tabelle 10 e 11 riportano i criteri di *Evidence Based Medicine* seguiti per realizzare la tabella sinottica 12, nella quale vengono enunciati i livelli di evidenza e di efficacia riguardanti le terapie della menopausa e gli eventi cardiovascolari.

**Tab. 10 – Livello di evidenza di efficacia del trattamento farmacologico sulla riduzione del rischio cardiovascolare: valutazione dei dati in letteratura**  
Punteggi di evidenza

CATEGORIA DI EVIDENZA	Dimensioni dell'effetto	Popolazione studiata
<b>Ia</b> Meta–analisi di studi randomizzati e controllati	+++ Massimo impatto	Normale (N)
<b>Ib</b> Almeno uno studio randomizzati e controllato		
<b>IIa</b> Almeno uno studio controllato senza randomizzazione	++ Impatto medio	A rischio (R)
<b>IIb</b> Almeno uno studio prospettico		Malattia iniziale (I)
<b>III</b> Studi, descrittivi comparativi, caso-controllo, studi di coorte, non randomizzati	+ Minimo impatto	Malattia severa (S)
<b>IV</b> Opinione di “esperti” o “opinion leaders”		

**Tab. 11 – Forza della raccomandazione secondo i livelli di evidenza**

<b>A</b>	Livello di evidenza I <b>FORTEMENTE RACCOMANDATA</b>
<b>B</b>	Livello di evidenza II o estrapolato da evidenza I <b>ATTENTAMENTE CONSIDERATA</b>
<b>C</b>	Livello di evidenza III o estrapolato da evidenza II <b>INCERTEZZA A FAVORE O CONTRO</b>
<b>D</b>	Livello di evidenza IV o estrapolato da evidenza III <b>SCONSIGLIATA</b>

**Tab. 12 – Tabella sinottica di livello di evidenza e di efficacia su terapie della menopausa ed eventi cardiovascolari**

TIPO DI TERAPIA	EVENTI CARDIOVASCOLARI*			EVENTI CEREBROVASCOLARI**			EVENTI TROMBOEMBOLICI***		
	EFFETTI	Evidenza	Raccomandazione	EFFETTI	Evidenza	Raccomandazione	EFFETTI	Evidenza	Racc.
<b>ET</b>	↓ fattori di rischio  = EVENTO	III (R)  II b (R)  I b (S)	B/C §	NON ↑ EVENTO  = EVENTO	I b (S)  II b (N)	C§	↑ EVENTO	I b (N) II b (R)	D
<b>EPT</b>	↑ EVENTO  = EVENTO  ↓ fattori di rischio	I b (N)  I b (S) I b (S)  I b (S) II a (R) III (R)	C	↑ EVENTO  ↓ EVENTO  = EVENTO	I b (N)  II b (S)  I b (S)	C	↑ EVENTO	I b (N,R)	D
<b>SERM<sub>5</sub></b>	= EVENTO  ↓ EVENTO	I b (N)  I b (N)	C	= EVENTO	I b (N) I b (N)	C	↑ EVENTO	I b (N)	D#
<b>FIto-ESTROGENI</b>	↓ STIMA RISCHIO	II a (R)	C						

# Solo se presenti fattori di rischio

§ Dati molto contrastanti in letteratura.

Popolazione studiata: N = normale; I = malattia iniziale; S = malattia severa;

R = a rischio

Per \* si intende: infarto del miocardio, angina, ischemia coronarica

per \*\* stroke

per \*\*\* embolie venose superficiali e profonde ed embolie polmonari.

ET = Estrogen therapy; EPT = Estrogen Progestin Therapy.

## Effetti degli ormonali sull'Iperlipemia

**Gli estrogeni:** gli effetti dei soli estrogeni sul metabolismo lipidico

ECE, E2 orale o transdermico migliorano o non hanno effetti sulla sensibilità insulinica

sono positivi, specie considerando che, nella donna, i più importanti indici predittori di rischio cardiovascolare sono l'aumento dei trigliceridi totali, l'aumento della lipoproteina (a) e la riduzione dell'HDL (mentre nell'uomo lo sono i livelli di colesterolo totale e di LDL colesterolo). Si osserva infatti una riduzione dei livelli di Colesterolo totale, delle LDL, della Lipoproteina (a), con aumento delle HDL soprattutto della frazione HDL2, ed un modesto (e non significativo) aumento dei trigliceridi (che eccezionalmente e per particolare predisposizione individuale possono anche presentarsi significativamente aumentati). L'efficacia dipende molto dalla somministrazione orale, mentre la via transdermica non sembra avere effetti significativamente positivi.

Gli effetti dei soli estrogeni sul metabolismo lipidico sono positivi

**Progestinici:** Al contrario degli estrogeni questi aumentano la degradazione dell' HDL colesterolo mostrando effetti negativi

L'aggiunta del progestinico alla terapia sostitutiva ne attenua l'effetto positivo

soprattutto correlati alla dose ed alla androgenicità, e quindi attenuando l'effetto positivo degli estrogeni sulle HDL e sul decremento delle LDL.

**Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM):** Il raloxifene ha effetti simili agli estrogeni migliorando alcuni parametri del profilo lipidico quali la riduzione delle LDL, del Colesterolo totale e della Lipoproteina (a)

Il Raloxifene non modifica il rischio di patologia coronarica in donne in postmenopausa non a rischio, mentre aumenta il rischio tromboembolico venoso in maniera simile agli estrogeni

ma, al contrario dell'estrogeno, non modifica i livelli di HDL, Trigliceridi e proteina C reattiva (tabella 14). L'assenza di effetto sull'endometrio, rende inutile l'uso del progestinico che nelle preparazioni di HRT attenua l'effetto protettivo sul sistema cardiovascolare. In un importante studio randomizzato, con-

trollato in doppio cieco, quale il *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)* (137), la terapia con Raloxifene non ha modificato significativamente il rischio di patologia coronarica in donne in postmenopausa non a rischio, mentre ha prodotto un incremento di rischio tromboembolico venoso in maniera simile a quello indotto dalla terapia estrogenica (tabella 12).

**Tibolone:** L'effetto estremamente negativo sui livelli plasmatici di HDL (riduzione di circa il 25% dei valori plasmatici) indotto dal Tibolone non può in nessun caso esser bilanciato dall'abbassamento dei valori di Trigliceridi e dal miglioramento dei parametri emostatici (tabella 14 - tabella 15). Si deve ritenere che questo composto non ha mostrato effetti benefici sul metabolismo glucidico, e, ad oggi, non sono presenti in letteratura studi sull'incidenza di eventi cardio e cerebro vascolari in donne in terapia con Tibolone.

Non vi sono ancora in letteratura studi sull'incidenza di eventi cardio- e cerebro-vascolari in donne in terapia con tibolone

**Fitoestrogeni:** Studi clinici, ed in particolare il *Soy Health Effects Study (SHE)*, hanno dimostrato come una dieta a base di soia si associ ad un miglioramento dell'assetto lipidico e glucidico (tabella 14) (tabella 16) e ad una riduzione della pressione arteriosa (tabella 13), suggerendo un ruolo cardioprotettivo degli Isoflavoni stessi. È tuttavia difficile modificare definitivamente il gusto e la palatalità dei cibi.

### Effetti degli ormoni su diabete ed insulino resistenza

**Estrogeni:** In donne euglicemiche ed in menopausa la terapia con ECE, come anche l'E2 orale o trasdermico possono migliorare o lasciare invariata la tolleranza glucidica o la sensibilità insulinica.

I progestinici non-androgenici in combinazione con gli estrogeni migliorano il metabolismo glucidico

**Progestinici:** L'aggiunta di progestinico alla terapia estrogenica può ridurre gli eventuali benefici effetti sul metabolismo glucidico. Non

si conosce quanto dipenda dagli schemi di somministrazione o dall'androgenicità del progestinico. I progestinici 19-nortestosterone derivati aumentano l'insulino resistenza e peggiorano il metabolismo glucidico. Invece il progesterone micronizzato e i progestinici non-androgenici, non solo non alterano, ma, in combinazione con gli estrogeni, possono migliorare il metabolismo glucidico. Il

I progestinici di sintesi 19-nortestosterone derivati peggiorano il metabolismo glucidico

medrossiprogesterone acetato (MAP) può avere un leggero effetto peggiorativo mentre progesterone e diidroprogesterone non sembrano avere effetti avversi sul metabolismo glucidico.

## Effetti degli ormoni sui fattori emostatici

Nonostante l'HRT comporti un aumentato rischio di trombosi venose profonde, alcuni trattamenti hanno evidenziato un buon incremento

Un aumento dello stato protrombotico legato alla menopausa può essere accentuato con elevati dosaggi di estrogeni o con progestinici ad alta androgenicità

dell'attività fibrinolitica. Si è infatti documentato come sicuramente la terapia sostitutiva comporti un decremento del fibrinogeno, e la terapia con progestinici come il diidrogesterone riduca anche del 50% i livelli di PAI-1.

In realtà l'accentuato clima protrombotico che normalmente si osserva in menopausa può risultare ulteriormente amplificato dalla HRT solo quando si utilizzino elevati dosaggi di estrogeni o progestinici ad alta androgenicità.

## Effetti degli ormoni su altre affezioni

Parliamo in primo luogo degli effetti della terapia ormonale sostitutiva su alcune delle patologie correlate, come abbiamo visto, all'aumento ponderale eccessivo: artrosi/artrite, lombosciatalgie e calcolosi della colecisti.

**Osteoartrosi:** L'effetto dell'HRT sull'osteoartrosi non è ben definito. Alcuni studi osservazionali hanno evidenziato che l'HRT riduce l'incidenza di osteoartrosi dell'anca e del ginocchio, mentre altri non hanno mostrato alcun beneficio sull'incidenza e progressione della malattia

(138,139), ed un recente studio cross-sezionale ha mostrato addirittura effetti negativi (140). Gli unici dati prospettici randomizzati controllati con placebo, derivano dallo studio HERS ed indicano che la sintomatologia relativa all' artrosi del ginocchio ha la stessa prevalenza nel gruppo di donne trattate con placebo e con terapia ormonale sostitutiva (141).

**Artrite reumatoide:** La comparsa di artrite reumatoide si presenta come ridotta, aumentata o non influenzata dalla terapia ormonale sostitutiva, a seconda degli studi caso-controllo presi in considerazione (139, 140). Analogamente, studi prospettici controllati con placebo hanno mostrato un peggioramento, un miglioramento o nessun effetto sulla sintomatologia dell' artrite reumatoide (140).

**LES:** Studi osservazionali prospettici e caso-controllo indicano che la terapia ormonale sostitutiva si associa ad un incremento di circa due volte dell' incidenza di LES. Studi osservazionali non indicano un peggioramento del LES durante HRT, anche se rimane valida l'indicazione a non somministrarla in donne con pregressi eventi trombotici con presenza di anticorpi antifosfolipidi o con grave compromissione renale (139,140,142). Studi prospettici randomizzati sono in corso per stabilire l'effetto della terapia ormonale sostitutiva in donne con LES.

Studi randomizzati sono in corso per stabilire l'effetto dell'HRT in donne con LES

**Lombosciatalgia:** Malgrado le donne in terapia ormonale sostitutiva abbiano una minore incidenza di fratture vertebrali, secondo studi osservazionali l'incidenza di lombosciatalgia sembra essere leggermente più elevata nelle donne in terapia ormonale sostitutiva (143).

**Calcolosi della colecisti:** La somministrazione di estrogeni modifica la composizione della bile, favorendo la precipitazione di cristalli di colesterolo. Tutti gli studi osservazionali sono concordi nell'evidenziare un aumento di circa due volte dell' incidenza di calcolosi della colecisti in donne in HRT (139,144). Tale incidenza, più elevata in donne con una esposizione alla terapia estrogenica per più di 10 anni, è stata confermata in studi prospettici longitudinali controllati con placebo,

incluso il PEPI e l'HERS (144-147). Anche gli interventi chirurgici sulla cistifellea sono marginalmente aumentati dall'HRT (147). Rispetto alla terapia estrogenica transdermica, la terapia orale modifica maggiormente il metabolismo epatico dei lipidi e dovrebbe indurre maggiori modificazioni della bile favorenti la formazione dei calcoli di colesterolo. Sebbene questo dato sia stato riportato (148), esso non è stato confermato da altri studi (149). Mancano studi di paragone tra le due vie che chiariscano se la terapia transdermica si associ o meno alla stessa incidenza di calcolosi rispetto alla via orale.

### Analisi per singolo fattore di rischio cardiovascolare maggiore

La valutazione dei dati della letteratura secondo i criteri riportati in tabella 10 e 11 ha portato alla definizione delle tabelle sinottiche 13,14,15 e 16 che mostrano i livelli di evidenza delle terapie ormonali e non, rispetto alle modificazioni dei vari fattori di rischio cardiovascolari.

**Tab. 13 – Livelli di evidenza di efficacia del trattamento farmacologico sulla riduzione del rischio cardiovascolare. RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE. Analisi per ipertensione**

TERAPIA	EFFETTO	Livello di evidenza	Livelli di raccomandazione
ET	↓P.A. =P.A.	I b (I, N) I b (N)	B §
EPT	↓P.A.  =P.A.	I b (I, N) II a (N) II b (I) I b (N)	B/C
Raloxifene	/	/	/
Tibolone	=P.A.	I b (N, I)	C
Fitoestrogeni	↓P.A.  =P.A	I b (N) II a (N) I b (N, I) II a (N)	B/C

§ Dati contrastanti in letteratura

\*Popolazione studiata: N=normale; I=malattia iniziale; S=malattia severa; R=a rischio



**Tab. 14 – Livelli di evidenza di efficacia del trattamento farmacologico sulla riduzione del rischio cardiovascolare. Analisi per lipidi**

TIPO TERAPIA	EFFETTO	Livello di evidenza	Livelli di raccomandazione
ET	↑HDL	II b (N) I b (N)	A
EPT	↑HDL	I b (N) I b (S)	A
	↓LDL	I b (N) III (N)	
	↓COL.TOT ↑TRIGLICERIDI	I b (N) III (N) I a (N)	C**
RALOXIFENE	=HDL ↓LDL ↓COL.TOT =TRIGLICERIDI	I b (N) I b (N) I b (N) I b (N)	A/B
TIBOLONE	↓HDL	I b (N)	B C***
	=LDL =COL.TOT ↓TRIGLICERIDI	I b (N) I b (N, R) III (N)	
FITOESTROGENI	↑HDL	I b (N) II a (N)	A/B***
	↓LDL	I a (N)	
	↓COL.TOT	I b (N) II a (N)	
	↓TRIGLICERIDI	I a (N)	

\* Popolazione studiata: N=normale; I=malattia iniziale; S=malattia severa; R=a rischio

\*\*\* Con un limitato numero di studi

\*\* Variabilità a seconda del tipo di progestinico utilizzato

**Tab. 15 – Livelli di evidenza di efficacia del trattamento farmacologico sulla riduzione del rischio cardiovascolare  
Analisi per fattori infiammatori/coagulazione**

TIPO TERAPIA	EFFETTO	Livello di evidenza	Livelli di raccomandazione
ET	↓FIBRINOGENO = FIBRINOGENO ↓ PAI 1 = PAI 1 ↓VISCOSITÀ	III (N) Ib (N) III (N) I b (N) IIa (N) III (N) Ib (N)	A/B
EPT	↓FIBRINOGENO ↓ PAI 1  ↓VISCOSITÀ	III (N) III (N) IIb (N) IIa (N) III (N)	B/C
RALOXIFENE	↓FIBRINOGENO = PAI 1 ↓VISCOSITÀ	Ib (N) Ib (N) Ib (N)	B*
TIBOLONE	↓FIBRINOGENO ↓ PAI 1	Ib (N) Ib (N) Ia (N) III (N)	A/B  A/B

\* Popolazione studiata: N=normale; I=malattia iniziale; S=malattia severa; R=a rischio

\*\*\* Con un limitato numero di studi

\*\* Variabilità a seconda del tipo di progestinico utilizzato

**Tab. 16 – Livelli di evidenza di efficacia del trattamento farmacologico sulla riduzione del rischio cardiovascolare  
Analisi per Diabete/IGT**

TIPO TERAPIA	EFFETTO	Livello di evidenza	Livelli di raccomandazione
ET	↓GLICEMIA	II a I b III	A/B
EPT	↓GLICEMIA =GLICEMIA	I b I a II a III I b	A/B
RALOXIFENE	↓GLICEMIA =GLICEMIA	I b II a I b	B/C
TIBOLONE	=GLICEMIA ↑GLICEMIA	I b IV II b	C
FITOESTROGENI	↓GLICEMIA	I b (I)	B*
* ridotto numero di studi			

## 9.4 Carta del rischio cardiovascolare

Al fine di proporre in modo semplice e sintetico quelli che potrebbero essere percorsi diagnostico-terapeutici nelle pazienti in menopausa si è preso in considerazione l'utilizzo della Carta del Rischio Cardiovascolare per definire pazienti a maggiore e minore rischio.

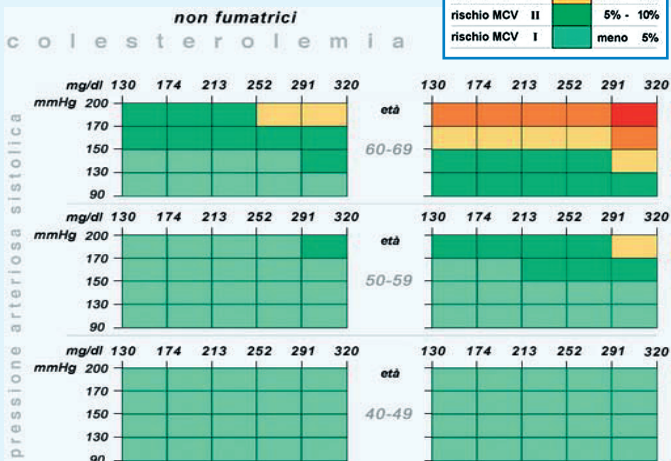
La carta per la stima teorica di rischio cardiovascolare prende in considerazione in maniera distinta la popolazione in base al genere, uomini e donne a loro volta suddivisi con e senza patologia diabetica.

Successivamente si prendono in esame 3 fattori di rischio maggiori (colesterolo, fumo, pressione arteriosa) in rapporto all'età della donna. Se ne ricaverà una stima del livello di rischio a dieci anni (livello I-II basso rischio, livello III-IV medio rischio, livello V-VI alto rischio).

## Carta del rischio cardiovascolare per donne non diabetiche

### Rischio cardiovascolare a 10 anni

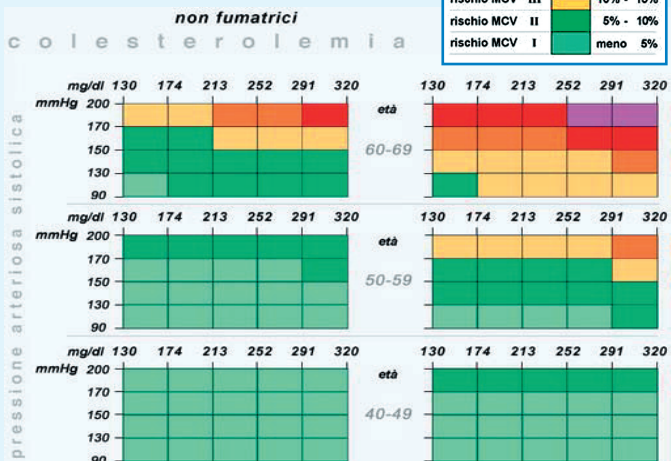
livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



## Carta del rischio cardiovascolare per donne diabetiche

### Rischio cardiovascolare a 10 anni

livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



I fattori di rischio considerati sono:

1. **genere** espresso in due categorie, uomini e donne;
2. **diabete** espresso in due categorie, diabetico e non diabetico in base all'anamnesi
3. **età** espressa in anni e considerata in decenni 40-49, 50-59, 60-69
4. **abitudine al fumo di sigaretta** espressa in due categorie fumatori e non fumatori

5. **pressione arteriosa sistolica** espressa in mmHg; rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive eseguite secondo la **metodologia indicata**. Viene suddivisa in quattro categorie: minore o uguale di 129 mmHg, da 130 a 149 mmHg, da 150 a 169 mmHg, uguale o superiore a 170 mmHg. Per persone che hanno il valore della pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio.

6. **colesterolemia** espressa in mg/dl (o in mmol/l); viene suddivisa in cinque intervalli, con valore centrale rispettivamente di 154 mg/dl (4 mmol/l), 193 mg/dl (5 mmol/l), 232 mg/dl (6 mmol/l), 270 mg/dl (7 mmol/l), 309 mg/dl (8 mmol/l). Per persone che hanno il valore della colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio.

- Il primo intervallo corrisponde a valori di colesterolemia uguali o minori a 173 mg/dl (4.5 mmol/l).
- Il secondo intervallo corrisponde a valori di colesterolemia uguali o maggiori a 174 e uguali o minori a 212 mg/dl (da 4.5 a 5.5 mmol/l).
- Il terzo intervallo corrisponde a valori di colesterolemia uguali o maggiori a 213 e uguali o minori a 251 mg/dl (da 5.5 a 6.5 mmol/l).
- Il quarto intervallo corrisponde a valori di colesterolemia uguali o maggiori a 252 e uguali o minori a 290 mg/dl (da 6.5 a 7.5 mmol/l).
- Il quinto intervallo corrisponde a valori di colesterolemia uguali o maggiori a 291 mg/dl (7.5 mmol/l).

## **Terapia ormonale sostitutiva e malattie cardiovascolari**

### **Tabella riassuntiva**

- **Nonostante alcuni effetti favorevoli, l'HRT non rappresenta oggi una forma di prevenzione nei confronti delle malattie cardiovascolari.**
- **Per evitare la comparsa di rari, ma descritti eventi CV da HRT, oggi non è consigliabile prescriberla in assenza di sintomi da carenza estrogenica.**
- **In presenza di sintomi con rischio CV basso l'HRT può essere prescritta preferendo le dosi minime efficaci e per periodi limitati**
- **In presenza di sintomi con rischio CV medio-alto l'HRT può ancora essere prescritta a basse dosi e per periodi limitati. E' raccomandabile un'adeguata, specifica e documentabile informazione.**
  
- **Qualora i sintomi persistano o ritornino dopo la sospensione della terapia ormonale in caso di rischio CV basso si può ancora continuare a prescrivere HRT nelle dosi più basse e sempre per periodi di volta in volta limitati su precisa volontà della donna. E' raccomandabile adeguata, specifica e documentabile informazione.**

## Bibliografia

1. Dickzfalusy E. *The third age, the third world and the third millennium*. Contraception 1996; 3: 1-7.
2. Schenk-Gustafsson K. *Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management*. Eur Heart J 1996; 17 (Suppl D); 2-8.
3. Fuster V, Gotto AM, Libby P et al. *27<sup>th</sup> Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors*. JAAC 1996; 27: 964-976.
4. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, et al. *Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow up of 14371 middle-aged men and women in Finland*. Stroke 1997; 28: 1361-6.
5. Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, et al. *Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age*. Eur Heat J. 1998 Feb; 19 (2): 235-9
6. *ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription 6 th ed.* 2000; Lippincott Williams & Wilkins.
7. American Heart Association. *2001 Heart and stroke statistical update*. Dallas, Texas: American Heart Association 2000.
8. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. *Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease*. Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.
9. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration: an analysis of published data*. Br Med J 1989; 298: 784-8.
10. Cullen P, Schulte H, Assmann G. *Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM)*. Eur Heart J 1998; 19: 1632-1641.
11. Rigotti NA, Pasternak RC. *Cigarette smoking and coronary heart disease: risks and management*. Cardiol Clin 1996; 14: 51-68.
12. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. *Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study*. Circulation 1996; 93: 450-456.
13. Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. *Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin*. Circulation 1995; 92 : 2432-2436.
14. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly*. New Engl J Med 1997; 336: 1276-1282.
15. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. *Effect of risk factors on the*

*mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women.* Circulation 1998; 97: 2110-2116.

16. Will JC, Galuska DA, Ford ES. *Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study.* Int J Epidemiol 2001; 30: 540-6.

17. Capocaccia N, Conti S, Masocco M, et al. *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia.* Roma, ISTAT 1999.

18. Mendelsohn ME, Karas RH, et al. *Estrogen and the blood vessel wall.* Curr Opin Cardiol 1994; 9: 619-626.

19. Stefano GB, Prevot V, Beauvillain JC, et al. *Cell surface estrogen receptors mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelia.* Circulation 2000; 101: 1594-1597.

20. Miller VM, Vanhoutte PM, et al. *Progesterone and modulation of endothelium dependent responses in canine coronary arteries.* Am J Physiol 1991; 261: R1022-R1027.

21. Jiang CW, Sarrel PM, Lindsay DC, et al. *Progesterone induces endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery in vitro.* Eur J Pharmacol 1992; 211: 163-7.

22. Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK, et al. *17 beta-estradiol, its metabolites and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth.* Hypertension 1998; 31: 522-528.

23. Koh KK, Jin DK, Yang SH. *Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women.* Circulation 2001; 103: 1961-6.

24. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. *Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women.* Am J Cardiol 2001; 87: 238-40.

25. Xiao S, Gillespie DG, Baylis C, et al. *Effects of estradiol and its metabolites on glomerular endothelial nitric oxide synthesis and mesangial cell growth.* Hypertension 2001; 37 (2): 645-650.

26. Rosano GM, Sarais C, Zoncu S, et al. *The relative effects of progesterone and progestins in hormone replacement therapy.* Hum Reprod 2000; 15 (suppl. 1): 60-73.

27. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study.* Circulation 1997; 96: 308-15.

28. Mendelsohn ME, Karas RH, et al. *The protective effects on the cardiovascular system.* N Engl J Med 1999; 340: 1801-1811.

29. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. *The vascular protective effects of estrogen.* FASEB J 1996; 10: 615-624.



30. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. *The influence of menopause on blood pressure*. J Hum Hypertens 1989; 3: 427-433.
31. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, et al. *Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study*. J Hum Hypertens 1997; 11: 507-514.
32. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. *Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women*. Am J Hypertens 2000; 13: 1039-1041.
33. Elias AN, Meshkinpour H, Valenta LJ. *Attenuation of hypertension by conjugated estrogens*. Nephron 1992; 30: 89-92.
34. Prupp U, Hall G, Csemiczky G, et al. *A randomised trial on effects of hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and lipoprotein levels in women with coronary artery disease*. J Hypertens 1999; 17: 1379-86.
35. PEPI Trial Writing Group. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease. Disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial*. J Am Med Assoc 1995; 3: 199-208.
36. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. *Effects of estrogen replacement therapy on the rennin-angiotensin system in postmenopausal women*. Circulation 1997; 95: 39-45.
37. Matthews KA, Kuller LH, Sutto-Tyrrel K, et al. *Changes in cardiovascular risk factors during perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women*. Stroke 2001; 32(5): 1104-11.
38. de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, et al. *The Icarus Group. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels*. Atherosclerosis 1999; 147:147-153.
39. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. *Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men*. Am J Cardiol 1996; 77: 1179-84.
40. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, et al. *Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women*. Arch Intern Med 1993; 153: 2209-16.
41. LaRosa JC. *Triglycerides and coronary risk in women and the elderly*. Arch Intern Med 1997; 157: 961-8.
42. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. *Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study*. Ann Intern Med 1991; 115(9): 687-93.
43. Tremollieres FA, Pouilles JH, Cauneille C, et al. *Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women*. Atherosclerosis 1999; 142: 415-423.

44. Davis CE., Pajak A, Rywik S, et al. *Natural menopause and cardiovascular disease risk factors. The Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology.* Ann Epidemiol 1994; 4: 445-448.
45. Soma ME, Fumagalli R, Paoletti R, et al. *Plasma LpA concentration after estrogen and progestogens in postmenopausal women.* Lancet 1991; 337: 612
46. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. *Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women.* Atherosclerosis 1993; 98: 83-90.
47. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. *Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women.* Lancet 1994; 343: 269-70.
48. Santanam N, Shern-Brewer R, McClatchey R, et al. *Estradiol as an antioxidant: incompatible with its physiological concentrations and function.* J Lipid. Res 1998; 39: 2111-8.
49. Schwenke DC, Carew TE. *Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed-rabbits. II selective retention of LDL vs selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries.* Arteriosclerosis 1989; 9: 908-918.
50. St Clair RW, Beisiegel U. *Effects of estrogens on macrophage foam cells: a potential target for the protective effects of estrogens on atherosclerosis.* Curr Opin Lipido 1997; 8: 281-6.
51. Wren BG. *The effect of estrogen on the female cardiovascular system.* Med J Aust 1992; 157: 204-8.
52. Hermenegildo G, et al. *The effect of oral hormone replacement therapy on lipoprotein profile, resistance of LDL to oxidation and LDL particle size.* Maturitas 2001; 38(3): 287-95.
53. ISTAT: <http://www.istat.it/Comunicati/Fuori-cale/Obesit--e-sovrappeso.htm>. *Statistiche in breve: Obesità e Sovrappeso.*
54. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. *Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study.* Ann Intern Med 1995; 123:673-675.
55. Bjorkelund C, Lissner L, Andersson S, et al. *Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution.* Int J Obes 1996; 20: 213-219.
56. Cagnacci A, Volpe A, Arangino S, et al. *Depression and anxiety in climateric women: role of hormone replacement therapy.* Menopause 1997; 4: 206-211.
57. Massoudi MS, Meilahn EN, Orchard TJ, et al. *Thyroid function and perimenopausal lipid and weight changes: the Thyroid Study in Healthy Women (TSH-W).* J Women Health 1997; 6:553-8.

58. Bottiglioni F, de Awloysisio D, Nicoletti G, et al. *A study of thyroid function in the pre-and post-menopause*. Maturitas 1983; 5:105-14.
59. Custro N, Scafidi V. *Mild hyperthyroidism with inappropriate secretion of TSH in postmenopausal women*. Acta Endocrinol (Copenh) 1986; 111:204-8.
60. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, et al. *The endocrine transition around menopause-a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women*. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78:642-7.
61. Vanderpump MP, Tunbridge WM. *Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism*. Thyroid 2002; 12:839-47.
62. Bjorntorp P. *Hormonal control of regional fat distribution*. Hum Reprod 1997; 12 (suppl 1):21-25.
63. ISTAT Indagine. *Le condizioni di salute della popolazione. Indagine multiscopio sulle famiglie Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari*. 1999-2000.
64. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. *Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults*. Diabetes Care 1998; 21:518-524.
65. Godsland IF, Walton C, Stevenson JC, et al. *Metabolism in Female Life Cycle*. Ares Serono Symposia, Rome, 1993: 171-89.
66. Kannel WB, McGee DC. *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study*. JAMA 1979; 241: 2035-8.
67. Barret-Connor E, Wingard DL. *Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics. A prospective population-based study*. Am J Epidemiol 1983; 118: 489-96.
68. Laakso M. *Hyperglycemia and cardiovascular disease in type II diabetes*. Diabetes 1999; 48: 937-42.
69. Ross R. *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
70. Schaper NC. *Early atherogenesis im diabetes mellitus*. Diabet Med 1996; 13(suppl 1): S23-S25.
71. Quyyumi AA. *Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease*. Am J Med 1998; 105: 32S-39S.
72. Chen NG, Holmes M, Reaven GM. *Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3485-3489.
73. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. *Obesity/ insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance*. J Clin Invest 1996; 97: 2601-2610.

74. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. *Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the normal weight range.* J Am Med Assoc 1995; 273: 461-465.
75. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, et al. *Body weight and mortality among women.* N Engl J Med 1995; 333:677-685.
76. Van Gaal LF, Wauters MA, Leeuw JH. *The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors.* Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21(suppl 1): S5-S9.
77. Stern MP, Haffner SM. *Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease.* Arteriosclerosis 1986; 6: 123.
78. Björntorp P. *Visceral obesity: a «civilization syndrome».* Obesity Res 1993; 1: 206-22.
79. Sparrow AD, Borkan GA, Gezof SG, et al. *Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of normative aging study.* Diabetes 1986; 35: 411-415.
80. Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, et al. *Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X.* J Int Med 1994; 235: 51-56.
81. Johnson D, Prud'homme D, Després JP, et al. *Relation of abdominal obesity to hyperinsulinemia and high blood pressure in men.* Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16: 881-90.
82. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, et al. *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels.* Metabolism 1990; 39: 897-901.
83. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, et al. *The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity.* Fertil steril 1989; 52: 69.
84. Kischner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. *Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 473.
85. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. *Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference.* Lancet 1998; 351:853-856.
86. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. *The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension.* Am Heart J 1991; 121:1268-1273.
87. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. *The effect of age on the association between body-mass index and mortality.* N Engl J Med 1998; 338:1-7.
88. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. *Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor.* Ann Epidemiol 1992; 2: 457-66.
89. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease.*

se: the Chaerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83: 836-44.

90. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. *Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women.* *New Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.

91. Folsom AR, Kenneth KW, Wayne D, et al. *Prospective study of hemostatic factor and incidence of coronary heart disease.* *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.

92. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, et al. *Association of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease.* *Br J Haematol* 1999; 104: 246-57.

93. Fröhlich M, Schunkert H, Hense HW, et al. *Effects of hormone replacement therapy on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women.* *Br J Haemat* 1998; 100: 577-581.

94. Scarabin P-Y, Alhenc-Gelas M, Pluc-Bureau G, et al. *Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in post-menopausal women.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.

95. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. *Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study.* *Circulation* 1995; 91: 1952-1958.

96. Cushman M, Legault C, Barret-Connor E, et al. *Effect of postmenopausal hormones on inflammation sensitive proteins (PEPI)* *Circulation* 1999; 100: 717-722.

97. Lowe GDO, Upton MN, Rumley A, et al. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.

98. Ridker PM, Cushman M, et al. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.

99. Ridker PM, Cushman M, et al. *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease.* *Circulation* 1998; 97: 425-428.

100. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. *Risk of venouse thromboembolism in users of hormone replacement therapy.* *Lancet* 1996; 348: 977-80.

101. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. *Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease.* *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696.

102. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. *Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration.* *Circulation* 1998; 97: 979-986.

103. von Depka M, Nowak-Gotte U, Eisert R et al. *Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism.* Blood 2000; 96 (10): 3364-3368.

104. Herzlich BC. *Plasma homocysteine, folate, vitamin B6 and coronary artery disease risk.* J Am Coll Nutr 1996; 15: 109-110 .

105. Superko HR. *New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocysteine, and lipoprotein(a).* Curr Opin Cardiol 1995; 10: 347-354.

106. Boushey CI, Beresford SA, Omenn GS, et al. *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor far vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes.* JAMA 1995; 274: 1049-57.

107. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. *The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency.* Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.

108. Kang SS, Wong PW, Norusis M. *Homocysteinemia due to folate deficiency.* Metabolism 1987; 36: 458-62.

109. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. *Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography mass.* J Clin Invest 1988; 81: 466-74.

110. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, et al. *Higher total plasma homocysteine in vitamin B 12 deficiency than in heterozygosity far homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency.* Metabolism 1988; 37: 175-8.

111. Wilcken DE, Gupta VI, Reddy SO. *Accumulation of sulphur-containing amino acids including cysteine-homocysteine in patients on maintenance haemodialysis.* Clin Sci 1980; 58: 427-30.

112. Amadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al. *The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration.* Scand J Clin Lab Invest 1996; 56:41-6.

113. Ray JG. *Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor far venous thromboembolic disease.* Arch Intern Med 1998;158:2101-6.

114. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, et al. *Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism.* Thromb Haemost 1998; 80: 566-9.

115. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ. *Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years.* J Clin Invest 1983; 72:1971-6.

116. Brattstrom LE, Hultberg BL, and Hardebo JE. *Folic acid responsive postmenopausal homocysteinemia.* Metabolism 1985; 34: 63-67

117. Van Baal WM, Smolders RGV, Van der Mooren MJ, et al. *Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels*. *Obstet Gynecol* 1994; 4: 485-91.

118. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, et al. *A randomized controlled study of the effects of 17 Beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432-36.

119. De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. *Low-dose acid folic supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in postmenopausal women*. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 945-7.

120. *Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)*. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

121. Mosca L, Barret-Connor E, Kass Wenger N, et al. *Design and methods of the Raloxifene use for the heart (RUTH) study*. *Am J Card* 2001; 88: 392-395.

122. Report of a WHO consultation. *Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications*. World Health Organization, Geneva, 1999.

123. *Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials*. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration *BMJ* 1998; 316 (7135):894-8.

124. Tuohimileto J, Linstrom J, Eriksson JG, et al. *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med*. 2001 May 3; 344(18):1343-50)

125. Gill GV, Woodward A, Pradhan S, et al. *Intensified treatment of type 2 diabetes-positive effects on blood pressure, but not glycaemic control*. *QJM*, 2003; 96 (11): 833-836.

126. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. *Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy*. *Arch Intern Med* 1991; 151; 75-78.

127. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. *Post-menopausal estrogen Therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses' Health Study*. *New Engl J Med* 1991; 325: 756-762.

128. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease*. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.

129. Schairer C, Adami HO, Hoover R, et al. *Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy*. *Epidemiology* 1997; 8: 59-65.



130. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. *Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. ACAPS Investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Progression Study.* Am J Epidemiol 1995; 142 (10): 1011-1019.
131. Rosenberg L, Armstrong B, Jick J. *Miocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women.* N Engl J Med 1976; 294: 1290-1291.
132. Writing Group for the Women Health Initiative (WHI). *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.* JAMA 2002; 288: 321-333.
133. The Women's Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2004; 291: 1701-1712.
134. Grady D, Applegate W, Bush TL, et al. *Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS): design, methods and baseline characteristics.* Control Clin Trials 1998; 19: 314-335.
135. Hulley S, Grady D, Bush TA, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* JAMA 1998; 280: 605-618.
136. Viscoli CM, Lawrence M Brass, Kernan WN, et al. *A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke.* N Engl J Med 2001; 345: 1243-1249
137. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. *Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women (MORE).* JAMA 2002; 287: 847-857
138. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. *Menopause, oestrogens and arthritis.* Maturitas 2000; 35:183-99.
139. Barrett-Connor E. *Postmenopausal estrogen therapy and selected (less-often-considered) disease outcomes.* Menopause 1999; 6:14-2
140. Von Muhlen D, Morton D, Von Muhlen CA, et al. *Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women.* J Women Health Gend Based Med 2002; 11:511-8
141. Nevitt MC, Felson DT, William EN, et al. *The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double blind, placebo controlled trial.* Arthritis Rheum 2001; 44:811-818.



142. Petri M. *Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy.* *Lupus* 2001; 10:222-6
143. Vogt MT, Nevitt MC, Cauley JA. *Back problems among postmenopausal women taking estrogen replacement therap.* *Spine* 2001; 26:1606-1612
144. Uhler ML, Marks JW, Judd HL. *Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women.* *Menopause* 2000; 7:162-7.
145. The Writing Group for the PEPI Trial. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women.* *JAMA* 1995; 273: 199-208.
146. Nachtigall LE, Nachtigall LH, Nachtigall RD et al. *Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems.* *Obstet Gynecol* 1979; 54:74-9.
147. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK et al. *Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.* *Ann Intern Med* 2001; 135:493-501.
148. Van Epercum KJ, van Berge Henegouwen GP, Verschoor L et al. *Different hepatobiliary effects of transdermal and oral estradiol in postmenopausal women.* *Gastroenterology* 1991; 100:482-8.
149. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, et al. *Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogen on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women.* *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:410-4.

