

# La Salute della Donna in Post-menopausa: Dalla Fisiologia alla Terapia

## 1. Introduzione

La menopausa è quel periodo della vita della donna che è caratterizzato da notevoli cambiamenti in vari distretti corporei, come quello adiposo, osseo e vascolare che spesso si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie. E' noto, ad esempio, che con l'avvento della menopausa aumenta il rischio cardiovascolare, inteso come incremento dell'incidenza di cardiopatia ischemica e infarto del miocardio, ictus cerebrale, arteriopatia periferica, come pure aumenta il rischio di fratture da osteoporosi e disturbi dell'apparato genitale. Alla base dei suddetti cambiamenti vi è la cessazione della funzione ovarica con il conseguente calo degli estrogeni circolanti e la perdita degli effetti protettivi esercitati da essi durante il periodo fertile. E' stata, dunque, comprensibile la speranza riposta, per molti decenni, nella terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni per prevenire le patologie cardiovascolari, l'osteoporosi e per il sollievo dai sintomi della menopausa. Attualmente, a conclusione di 2 importanti studi di prevenzione primaria e secondaria (1,2; Fig. 1 e 2), che hanno coinvolto migliaia di donne in tutto il mondo, sembra siano state abbandonate tutte le speranze circa il successo di una tale terapia. Nel contempo, sono aumentate le evidenze scientifiche circa gli effetti positivi di una terapia ormonale che includa testosterone, soprattutto per il sollievo da alcuni sintomi menopausali (3-7). Dunque, in base agli studi attualmente disponibili, è corretto considerare totalmente fallimentare la terapia ormonale sostitutiva e rinunciare ad essa come opzione terapeutica? Si può concludere con certezza che essa sia dannosa per la salute della donna in menopausa? Lo studio del fisiologico profilo ormonale della donna nel periodo fertile e delle azioni esercitate dai vari ormoni sessuali, inclusi gli androgeni, nei vari distretti corporei, fornisce la base per credere nella giustezza della terapia ormonale sostitutiva; nel contempo, dalla fisiologia comprendiamo che qualche meccanismo è stato finora trascurato e potrebbe spiegare il fallimento della terapia ormonale, finora sperimentata.

## **2. Il profilo ormonale nelle donne in pre- e post-menopausa**

L'ovaio sintetizza gli ormoni steroidei a partire dal colesterolo che, in parte, viene sintetizzato de novo e, in parte, fornito dalle lipoproteine circolanti (8) Fig.3 . Gli ormoni steroidi sono prodotti in differenti compartimenti dell'ovaio, in cui sono presenti enzimi diversi. Per esempio, nel corpo luteo viene prodotto principalmente progesterone e 17-idrossiprogesterone; le cellule della teca e quelle stromali sintetizzano androstenedione e testosterone; le cellule della granulosa convertono gli androgeni in estrogeni, poiché ricche dell'enzima di conversione aromatasi. Il processo iniziale è regolato dall'ormone ipofisario LH che converte il colesterolo a pregnenolone, promuovendo la sintesi del progesterone e degli androgeni. Il processo finale di aromatizzazione degli androgeni ad estrogeni è promosso dall'ormone FSH. Il principale estrogeno prodotto dalle ovaie è l'estradiolo, mentre dalla conversione dell' androstenedione nei tessuti periferici viene prodotta la maggior quantità di estrone. Gli estrogeni promuovono lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari nelle donne, favoriscono la crescita dell'utero, l'ispessimento della mucosa vaginale, del muco cervicale e lo sviluppo del sistema duttale mammario(8). Il loro meccanismo d'azione è mediato dal legame ad uno specifico recettore nucleare per gli steroidi. Gli androgeni prodotti dall'ovaio sono, oltre all' androstenedione e al testosterone, il deidroepiandrostenedione e il diidrotestosterone. Una quota di androstenedione prodotta dall'ovaio viene liberata nel plasma mentre una quota viene convertita a testosterone (e successivamente ad estrogeni) sia nell'ovaio che nei tessuti periferici. Comunque, tra tutti gli androgeni, solo il testosterone e il diidrotestosterone interagiscono con il recettore androgenico per promuovere la comparsa dei segni di virilizzazione (Fig.4).

Con la menopausa l'esaurimento del meccanismo di sviluppo dei follicoli ovarici e la riduzione della produzione di tutti gli ormoni sessuali provoca l'interruzione del meccanismo di feedback negativo sul centro ipotalamico- ipofisario, che conduce all'enorme aumento dei livelli plasmatici di FSH e LH. Il livello plasmatico di androstenedione si dimezza e permane prevalentemente quello di produzione surrenalica. L'ovaio comunque continua la sintesi di testosterone nelle cellule

stromali, anche se ridotta. Relativamente alla sintesi degli estrogeni, essa è prevalentemente extraghiandolaire, con sede principale di produzione nel tessuto adiposo(8).

### **3. Azioni degli estrogeni ed effetti sui distretti corporei in pre- e postmenopausa:**

Gli estrogeni influenzano le proprietà visco-elastiche della parete arteriosa attraverso il controllo della proporzione delle fibre collagene ed elastiche e l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce ( 9-11). Inoltre, proteggono i vasi dalla deposizione, nello spazio subendoteliale, del colesterolo LDL (12) e si ipotizza che controllino gli enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico e nella lipolisi (13). Ancora, gli estrogeni influenzano la distribuzione del grasso corporeo (14), che nelle donne è appunto definita “ ginoide”, prevalentemente ai glutei e alle cosce e non si associa ad un profilo lipidico aterogeno. Inoltre, aumentano la produzione dell'ossido nitrico endoteliale e prevengono la vasocostrizione (15). In postmenopausa questi effetti vengono, in diversa misura, alterati. E' stato dimostrato che aumenta il valore della pressione arteriosa, probabilmente perché la struttura dei vasi si modifica e aumenta la rigidità di parete (16-18; Fig.5) ; il fenomeno potrebbe interessare vari distretti, infatti di recente, in un nostro studio di caso-controllo, abbiamo osservato diametri maggiori dell'arteria brachiale quando è presente aterosclerosi carotidea, fenomeno non evidenziato nelle donne nel periodo fertile o nel sesso maschile (19). Ancora, in menopausa vi è una redistribuzione del grasso corporeo che da ginoide diventa “androide”, cioè prevalentemente addominale( 14), e questa è usualmente associata ad un profilo lipidico fortemente aterogeno. Tale meccanismo potrebbe in parte spiegare la maggiore prevalenza, appunto in menopausa, della sindrome metabolica (20; Fig. 6), e determinerebbe l'aumento del rischio cardiovascolare. In un nostro campione di donne in postmenopausa, abbiamo osservato una prevalenza di obesità del 34%; e, tra queste ultime, una prevalenza di sindrome metabolica pari al 37% , mentre nella popolazione generale in menopausa del 26% (21). A conferma di quanto appena descritto circa il ruolo dell'adiposità addominale, in un nostro studio (22) abbiamo osservato un'aumentata prevalenza di aterosclerosi carotidea solo nelle donne affette da sindrome metabolica, in tutte le categorie di indice di massa corporeo (Fig.7). Ancora, in un altro gruppo di 120 donne in postmenopausa

abbiamo riscontrato come, tra le donne con IMC <27 (n 55), il 58% (n 32) avesse una percentuale di grasso totale superiore a 35% e come questo gruppo avesse livelli di colesterolo totale ( $207,4 \pm 28$  vs  $181,7 \pm 35$ ;  $p = 0,006$ ) e grasso a localizzazione addominale ( $33,7 \pm 6$  vs  $20,4 \pm 7$   $p < 0,00$ ), misurato con metodica DEXA, maggiori rispetto al gruppo di donne normopeso (fig. 8, studio in corso), confermando come, dopo la menopausa, vi sia una redistribuzione addominale del grasso. Infine, non si possono trascurare gli effetti della menopausa sull'osso e il legame tra l'aterosclerosi e l'osteoporosi. Molti studi hanno dimostrato che la presenza di una ridotta densità minerale ossea si associa ad un' aumentata calcificazione a vari livelli dell'albero vascolare (23,24). In un nostro studio, ridotti valori di densità ossea e l' aumentato turnover osseo sono risultati associati all' aumentata prevalenza di aterosclerosi carotidea (25; Fig.9, tab.1). In conclusione, un evento cardiovascolare può comparire improvvisamente in menopausa ma, in realtà, si è andato sviluppando lentamente durante un "periodo d' incubazione" in cui sono intervenuti molteplici meccanismi e fattori di rischio slatentizzati dalla modificazione del profilo degli ormoni sessuali.

#### **4. Il razionale della terapia ormonale sostitutiva**

Per ragioni intuitive, la terapia sostitutiva con estrogeni e/o progestinici è stata considerata la soluzione perfetta ai problemi della salute della donna in menopausa e approvata in tutto mondo per il sollievo dai sintomi menopausali, per la prevenzione dell'osteoporosi e come trattamento a lungo-termine per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Essa, infatti, aveva lo scopo di perpetuare il fisiologico profilo ormonale della donna nel periodo fertile, durante il quale essa è protetta. Contrariamente alle attese, lo studio di prevenzione secondaria HERS (2) ha, per primo, messo in luce l' aumentato rischio di malattie cardiovascolari cui andavano incontro le donne, specie nel primo anno di trattamento. Si è ipotizzato che le azioni pro-infiammatorie e pro-trombotiche del progestinico avessero annullato gli effetti positivi dell'estrogeno. Successivamente, lo studio di prevenzione primaria Women's Health Initiative (WHI) (1), condotto su ben 16608 donne in postmenopausa, ha suggellato il fallimento della terapia ormonale con estrogeni, infatti lo studio è stato interrotto prematuramente per un eccesso di rischio di comparsa di malattia coronarica, ictus

cerebrale, embolia polmonare e carcinoma invasivo delle mammella (1). Comunque questi studi non hanno cancellato alcuni dubbi ancora presenti nel mondo scientifico. Uno di questi, in particolare, riguarda il possibile ruolo protettivo degli androgeni come terapia sostitutiva, non previsto negli studi su esposti. Eppure, in menopausa, anche la sintesi di androgeni si riduce, come quella degli estrogeni.

## **5. Effetti degli Androgeni Endogeni nelle donne**

E' necessario evidenziare che gli studi presenti in letteratura sulla relazione tra gli androgeni endogeni e la salute della donna sono eterogenei in quanto alla scelta, attuata dai vari ricercatori, di misurare un androgeno piuttosto che un altro, ad es. testosterone o androstenedione o DHEA; per la possibilità di misurare lo stesso ormone con modalità e per fini differenti ad es. determinazione della concentrazione dell'ormone totale e /o libero; per la scelta o possibilità di misurare le proteine di trasporto ad es. SHBG, i cui valori, tra l'altro, possono variare in funzione dell'eccesso di adiposità o della presenza di patologie tiroidee. Relativamente ai dati disponibili, gli studi osservazionali sulle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) avevano suggerito un ruolo pro-aterogeno degli androgeni (26) condizionando le opinioni scientifiche a tal riguardo; eppure si tratta di popolazioni in cui è presente un eccesso di androgeni e in cui vi è evidenza clinica di iperandrogenismo, quindi nulla a che vedere con le donne in menopausa, nelle quali i livelli di androgeni sono ridotti, per cui una eventuale terapia sostitutiva non potrebbe determinare livelli analoghi a quelli riscontrati nella PCOS. Inoltre, gli unici 2 studi che hanno valutato la frequenza di eventi cardiovascolari nelle donne affette da PCOS non hanno dimostrato un aumento del rischio(27,28). Per quanto attiene agli studi sulle donne in menopausa, nel Rancho Bernardo Study (29) non è stato dimostrato che i livelli di androgeni fossero differenti tra le donne con o senza storia di malattia coronarica e questi livelli non predicavano affatto i futuri eventi cardiovascolari. Phillips (30) in uno studio condotto in donne in menopausa affette da precordialgia, trovò una relazione negativa tra le concentrazioni di testosterone libero e il diametro del lume coronarico. Altri studi non concordano con questi risultati. S. Golden e coll.(31) nello studio ARIC hanno

osservato che le donne con maggiori concentrazioni di testosterone totale hanno il minor rischio di aterosclerosi carotidea, valutata come ispessimento medio-intimale, rispetto a quelle con concentrazione minore e Bernini (32) in uno studio ha riscontrato che maggiori concentrazioni endogene di testosterone libero e androstenedione correlano con il minor ispessimento medio-intimale in pre- e postmenopausa, e lo spessore medio-intimale è un predittore di eventi cardiovascolari. In un altro studio (33) non è stata trovata alcuna associazione tra l'indice androgenico libero (FAI) e gli eventi coronarici in postmenopausa. Infine, nella nostra casistica, abbiamo trovato una associazione inversa tra la presenza di aterosclerosi carotidea (34) e la funzione endoteliale (35) con i livelli di testosterone totale endogeno (Fig.10 e 11). Per le evidenze scientifiche citate, non si può escludere l' eventuale effetto protettivo degli androgeni sui vasi.

## **6. La somministrazione di Testosterone: effetti vascolari, metabolici e sua sicurezza**

Attualmente, gli effetti della somministrazione concomitante di androgeni e estrogeni o solo di androgeni nell'essere umano sono poco conosciuti. I dati sperimentali riguardano soprattutto il testosterone. Gli studi effettuati in animali pur contrastanti, sono utili per comprendere gli effetti degli androgeni; per esempio, Alexandersen (36) ha dimostrato che la castrazione *per se* di conigli maschi provoca il raddoppio del volume della placca aterosclerotica, in paragone ai conigli di controllo, suggerendo che il testosterone endogeno abbia azioni anti-aterogene, e ha osservato che la somministrazione intramuscolare di testosterone è in grado di inibire questo fenomeno. Al contrario, la somministrazione di androgeni in altre specie (polli e scimmie femmine) ha provocato la comparsa di placche aterosclerotiche a livello dell'aorta (37,38). Ancora, è stato evidenziato che l'esposizione di arterie di coniglio affette da placche neointimali, al testosterone, per breve durata, aumenta i livelli di mRNA del recettore degli androgeni (AR) e uno studio ha rivelato che, in colture di aorta di coniglio, denudata da endotelio, quindi prona allo sviluppo di aterosclerosi, in cui è stato aggiunto testosterone, non si è sviluppata alcuna placca aterosclerotica (39). Per quanto riguarda gli studi sull' uomo, quelli sui transessuali (da donna a uomo) in cui è stato somministrato

testosterone per via orale, non hanno evidenziato alcun eccesso di mortalità cardiovascolare o morbilità, in confronto alla popolazione generale di sesso femminile (40). In realtà, gli studi di intervento con androgeni che hanno valutato specificamente endpoint cardiovascolari, e che sono su larga scala, sono scarsi. Worboys (41) ha osservato, in donne in postmenopausa, che la somministrazione concomitante di testosterone ed estradiolo migliora la vasodilatazione della arteria brachiale endotelio-dipendente (flusso- mediata) e endotelio-indipendente (GTN), che è, comunque, un endpoint surrogato.

Altri studi hanno analizzato gli effetti del testosterone sui classici markers e fattori di rischio cardiovascolari, fornendo informazioni rassicuranti sulla salute.

Miller KK (3) nel suo studio ha dimostrato che 12 settimane di trattamento con fisiologiche dosi di testosterone aumentano la densità ossea a livello dell'anca, del radio, aumentano la massa magra, migliorano il tono dell'umore, la funzione sessuale e la qualità della vita in generale, delle donne in postmenopausa, e ha osservato una buona tolleranza del trattamento con scarsi effetti avversi.

Altri 2 studi (6,7) della durata di 24 settimane, sulla efficacia e sicurezza del trattamento con testosterone transdermico, per il disordine ipoattivo del desiderio sessuale in menopausa chirurgica, hanno rivelato un profilo globale di sicurezza simile tra il gruppo in trattamento e il placebo, senza alcuna comparsa di seri eventi avversi.

Ancora, più di recente Miller KK (42) ha dimostrato che la terapia sostitutiva con dosi fisiologiche di testosterone per 12 mesi in donne con ipopituitarismo, non peggiora il profilo di rischio cardiovascolare, infatti i markers di rischio come l'indice HOMA, la proteina C reattiva, la lipoproteina Lp(a), il colesterolo totale, LDL e HDL non presentano variazioni di rilievo; questo smentisce in parte altre evidenze circa una possibile riduzione isolata del colesterolo HDL dopo somministrazione orale di testosterone e DHEA (43,44). In nessuna di queste sperimentazioni con testosterone è comparso un evento cardiovascolare attribuibile al trattamento.

Dunque, pur considerando la scarsità degli studi di intervento, al momento si può concludere che la terapia sostitutiva con testosterone sembra non influenzare i fattori di rischio cardiovascolari; inoltre

non vi è aumento dell'incidenza di eventi rispetto alla popolazione generale femminile, almeno per quanto riguarda i transessuali e l'uso per un anno. Per quanto riguarda gli end-point surrogati l'utilizzo di testosterone migliora la funzione dell'endotelio e, in coltura, inibisce la formazione della placca aterosclerotica.

In realtà, nonostante i dati circa la somministrazione degli androgeni siano di scarsa entità, gli studi presenti in letteratura su questo tema, soprattutto su cellule e animali da laboratorio, sono numerosi e dimostrano un interesse antico per questa problematica supportando, già da molti anni, le ipotesi circa gli effetti positivi del testosterone (45-49).

## **Conclusione**

La ricerca nel settore della salute delle donna in postmenopausa sta facendo passi avanti, ma ancora sono tanti i meccanismi da esplorare. La relazione tra il grasso corporeo, la massa ossea e il rischio cardiovascolare necessitano ulteriori approfondimenti. Inoltre, sono necessari ampi studi sia osservazionali che di intervento, disegnati ad hoc, per comprendere meglio gli effetti degli ormoni sessuali, sia endogeni che esogeni, sull'apparato cardiovascolare. Al momento, le evidenze circa i possibili effetti positivi degli androgeni e gli scarsi eventi avversi che risultano dalla somministrazione farmacologica, aprono nuove prospettive circa il futuro della terapia ormonale sostitutiva. L'opinione che il testosterone abbia effetti pro-aterogeni nel sesso femminile può e deve essere considerata un pregiudizio, non sostenuto attualmente da prove scientifiche, che se rischia di frenare l'avanzare della ricerca nel campo della salute delle donna in postmenopausa e a privare le donne di una opzione terapeutica pratica e vicina alla sua condizione fisiologica.

## Bibliografia

1. Hulley S, 1998 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 280:605–613
2. Rossouw JE, 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321–333
3. Miller KK, Biller BM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, Sherman JC, Swearingen B, Loeffler J, Klibanski A. 2006; Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 91:1683-90
4. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. 2000; Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. Engl J Med. 7;343:682-8.
5. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearson P, Kakos N, O’Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R. 2006; Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. Menopause 13:770-9
6. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. . 2005; Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 25;165:1582-9.
7. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. . 2005; Testosterone patch increases sexual

activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*;90:5226-33.

8. Harrison's, Principles of Internal Medicine, 14th edition, vol 2: 2097-2103

9. Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME, Den Hond E, Gasowski J, Fagard RH, Wang JG, Boudier HA, Van Bortel LM. 2001; Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens*.15:511-8.

10. Fisher G, Swain M. 1977;Effect of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats. *Am J Physiol*; 232: H617–H621.

11. Witterman CM *BMJ* 1989; 298 Witterman JCM et al. 1989;Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ*; 298: 642–644.

12. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. 1991;Evaluation of the SpaceLabs 90202 non-invasive ambulatori recorder according to the AAMI Standard and BHS criteria. *J Hum Hypertens*; 5: 223–226.

13. Haffner SM, Valdez RA. 1995; Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins, and insulin. *Am J Med*.16;98(1A):40S-47S.

14. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. 1995; Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*.1;123:673-5.

15. Debra F. Skafar , Rui Xu, Juan Morales, Jeffrey Ram, and James R.. Sowers. 1997. Female Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Women,*J Clin Endocrinol Metab* 82:3913– 3918.

16. Van Ittersum FJ, Wijering RM, Lambert J, Donker AJ, Stehouwer CD. 1998; Determinants of the limits of agreement between the sphygmomanometer and the SpaceLabs 90207 device for blood pressure measurement in health volunteers and insulin-dependent diabetic patients. *J Hypertens*;16:1125-30.

17. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. 1999; The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*;17:405-11.

18. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. 1999; Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension*;33:1190-4.
19. T Montalcini, G Gorgone, C Gazzaruso, F Perticone, A Pujia. 2007; Large brachial diameter is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women; *Atherosclerosis* , 22 gen (on line)
20. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. 2003; *Diabetes.*; 52: 1210–1214
21. T Montalcini, G Gorgone, D Federico, R Ceravolo, V Emanuele, G Sesti, F Perticone, A Pujia, 2005; Role of LDL cholesterol on carotid atherosclerosis in postmenopausal women affected by metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 15:368-372
22. T Montalcini, G Gorgone, C Gazzaruso, G Sesti, F Perticone, A Pujia. 2006; Carotid atherosclerosis associated to metabolic syndrome but not BMI in healthy menopausal women. *Diabetes Res Clin Pract.*; vol 9
23. Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. 1997 Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke*;28:1730-2.
24. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. 1998 Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* ;62:209-13.
25. T Montalcini, V Emanuele, R Ceravolo, G Gorgone, G Sesti, F Perticone, A Pujia, 2004; Relation of Low Bone Mineral Density and Carotid Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *Am J Cardiol*; 94:266-269
26. Dahlgren E, Janson P, Johannson S, Lapidus L, Oden A, 1992. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gyneol Scand* 71:599-604

27. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. 1998 *J Clin Epidemiol*;51:581-6.
28. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. 2000; Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*;3:101-105.
29. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. 1995; Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 15;91:1757-60.
30. GB Phillips, BH Pinkernell, Tian-Yi Jing 1997. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopause women. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 17:695-701.
31. Sherita Hill Golden, Ann Maguire, Jingzhong Ding, JR Crouse, Jane A. Cauley, Howard Zacur, Moyses Szklo, 2002; Endogenous Postmenopausal Hormones and Carotid Atherosclerosis: A case-control Study of the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. *Am J Epidemiol* 155:437-45
32. G P Bernini, M Sgrò, A Moretti, GF Argenio, CO Barlascini, R Cristofani, A Salvetti 1999; Endogenous Androgens and Carotid Intimal-Medial Thickness in Women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2008-12.
33. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE; 2003; Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 108: 1688-1693
34. T Montalcini, G Gorgone, C Gazzaruso, G Sesti, F Perticone, A Pujia. 2007; Role of endogenous androgens on carotid atherosclerosis in non-obese postmenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, mar 27
35. T Montalcini, G Gorgone, C Gazzaruso, G Sesti, F Perticone, A Pujia; 2007; Endogenous testosterone and endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Coron Artery Dis*;18:9-13.
36. Alexandersen P, 1999 Natural androgens inhibit male atherosclerosis. A study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 84:813-819.

37. Toda T, Toda Y, Cho BH, Kummerow FA, 1984; Ultrastructural changes in the comb and aorta of chicks fed excess testosterone. *Atherosclerosis* 51:47-53
38. Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. 1995; Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;15:562-70.
39. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. 2001; Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation* 103:1382-1385
40. Van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. 1997; Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*;47:337-42.
41. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR 2001; Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 86:158–161
42. Miller KK, Biller BM, Schaub A, Pulaski-Liebert K, Bradwin G, Rifai N, Klibanski .2007; Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*;92:2474-9.
43. Hickok L, Toomey C, Speroff L 1993; A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 82:919-924
44. Arlt W, Callies F, van Vlijmen J, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte H, Allolio B 1999; Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 341:1013-1020
45. McCrohon J, Jessup W, Handelsman D, Celermajer D 1999; Androgen exposure increase human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation* 99: 2317-2322;

46. Mukherjee T, Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L 2002; Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells : implications in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:4055-4060
47. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA, Schambelan M 1993; Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 956-62.
48. Stein J, Rosenson R 1997; Lipoprotein lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 157:1170-1176
49. Andersen R, Wallace E, Wu F 1995; Effect of testosterone enanthate on serum lipoproteins in man. *Contraception* 52:115-119

Figure e tabelle

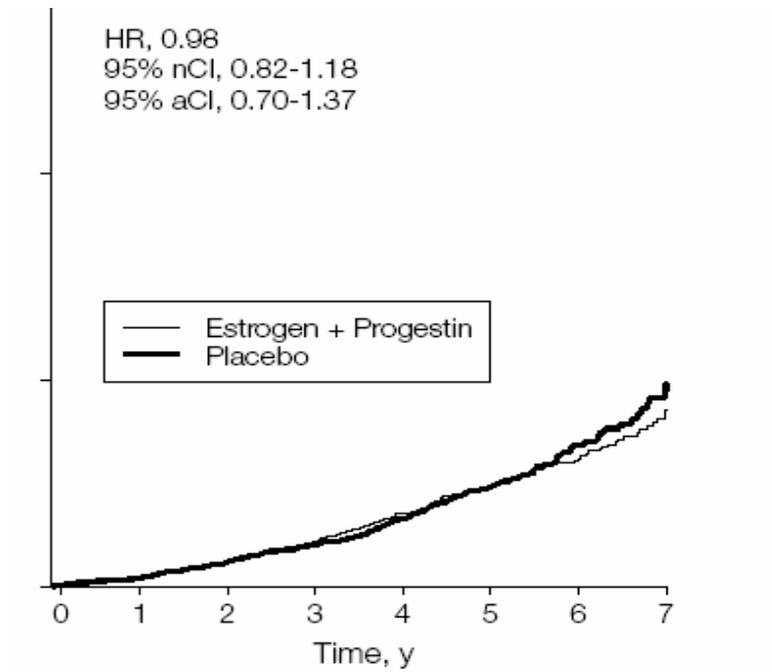


Fig.1 WHI. mortalità

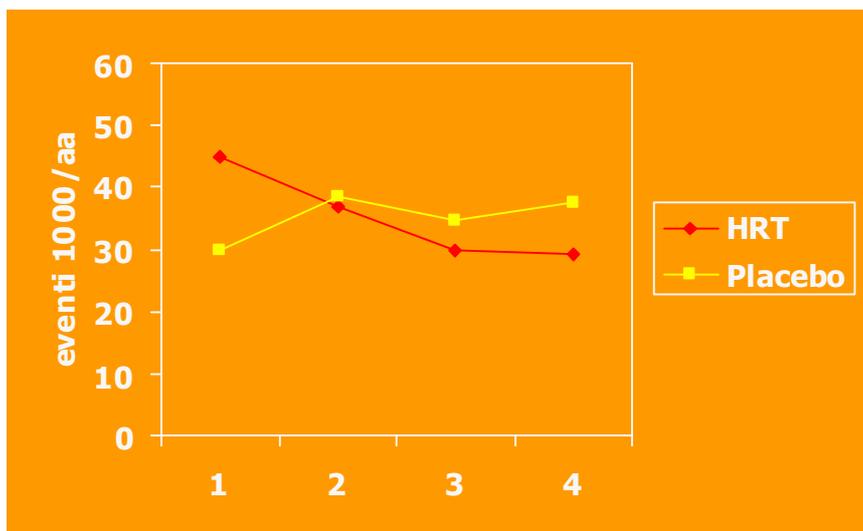


Fig.2 HERS, eventi coronarici

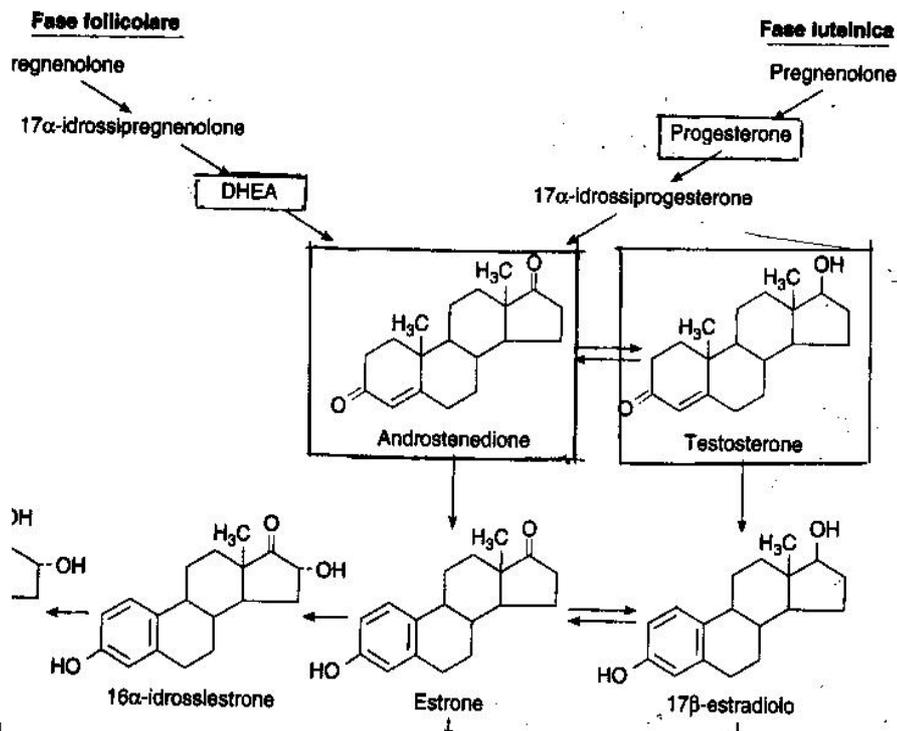


Fig.3 La sintesi degli ormoni sessuali

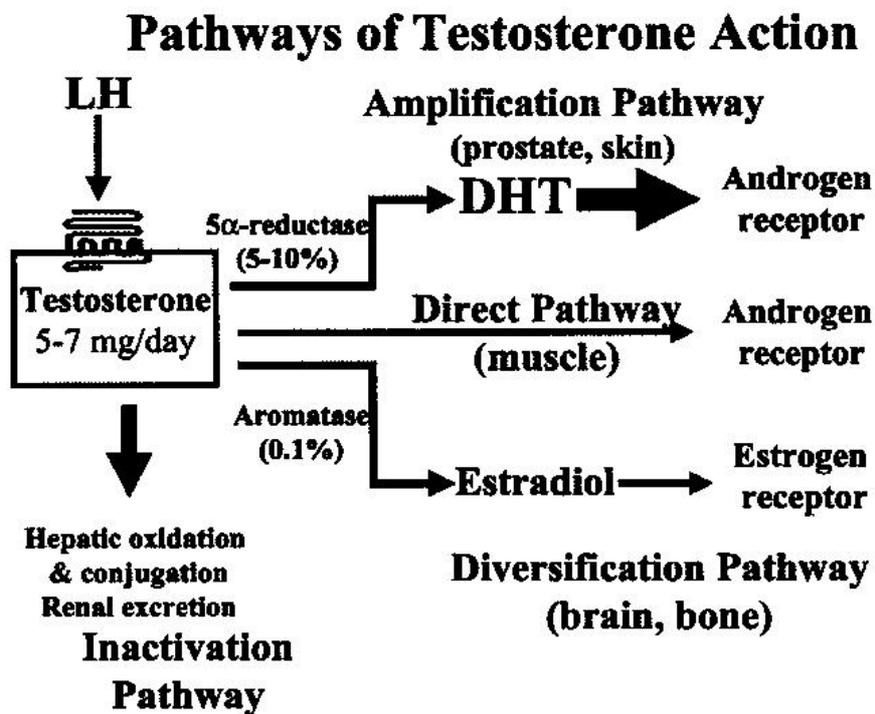


Fig.4 Azioni del testosterone

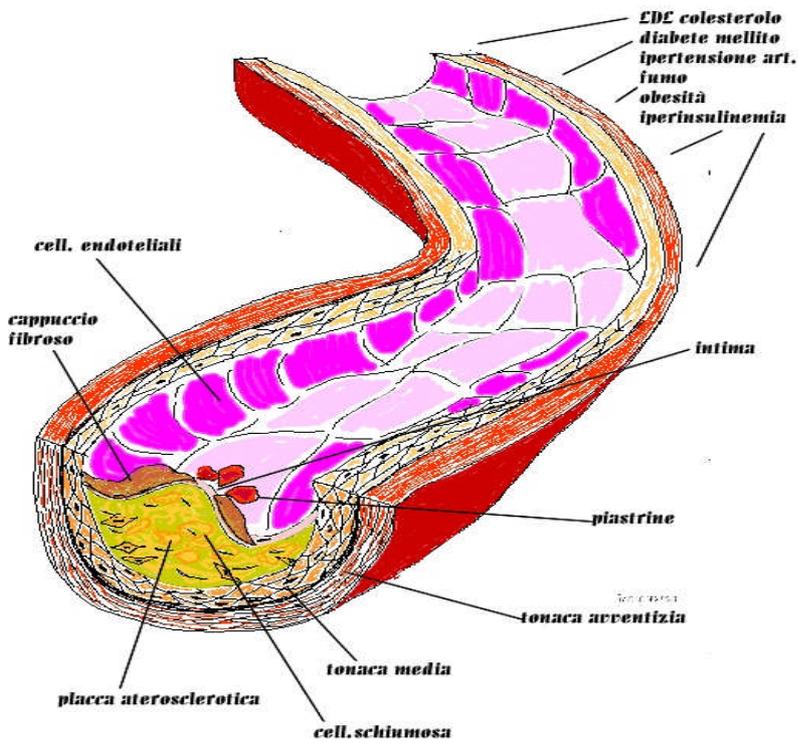


Fig.5 L'arteria e il processo aterosclerotico

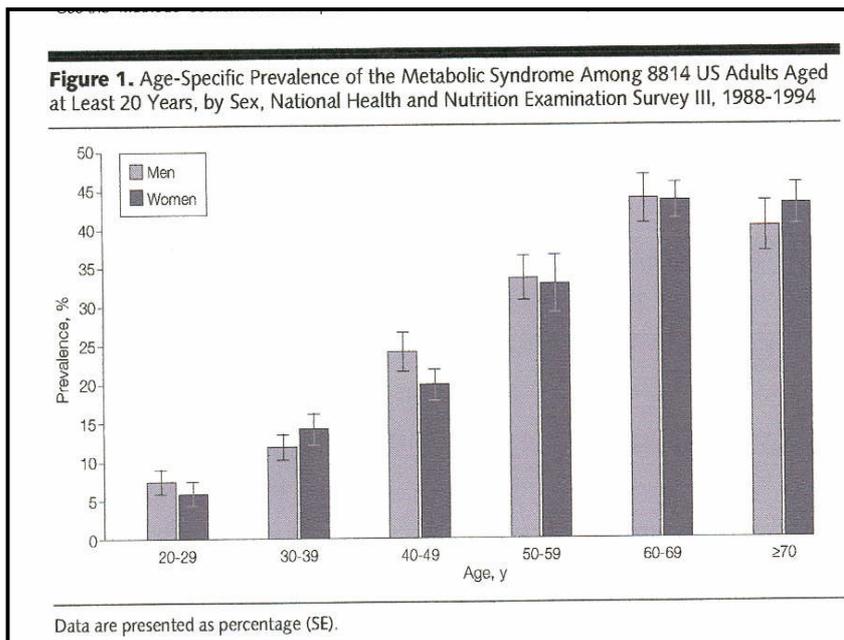


Fig.6 Prevalenza Sindrome Metabolica nello studio NHANES III

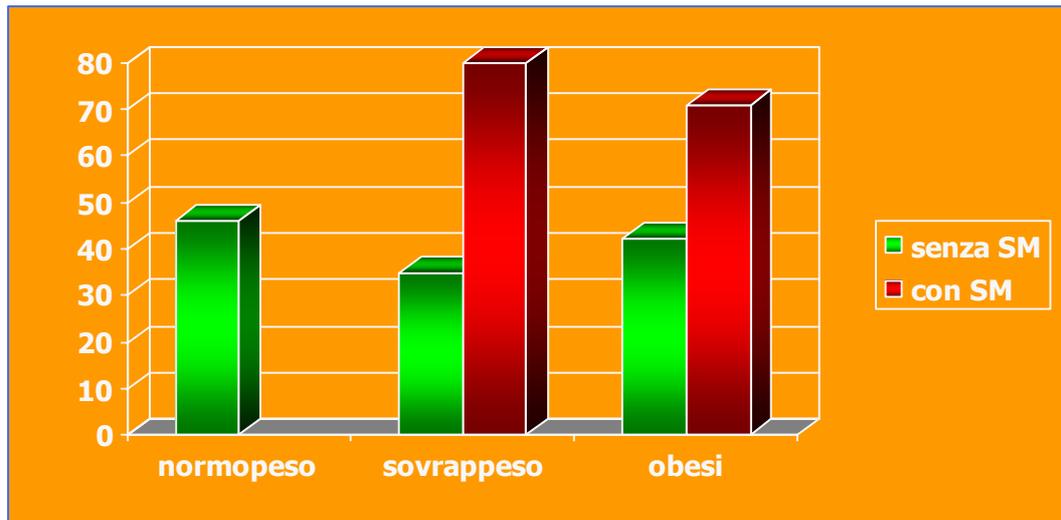


Fig.7 Prevalenza di aterosclerosi carotidea in base alla presenza di Smet e in base all' IMC

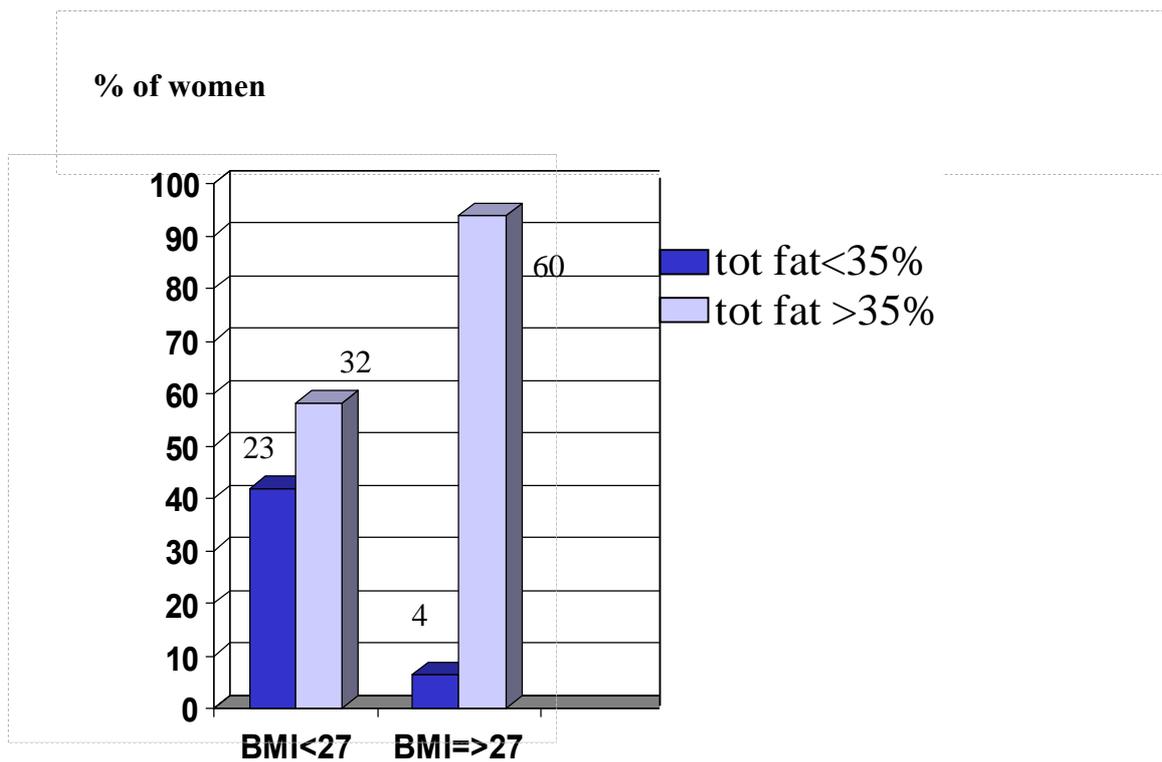


Fig.8 Prevalenza di donne con grasso totale >35% in base al BMI

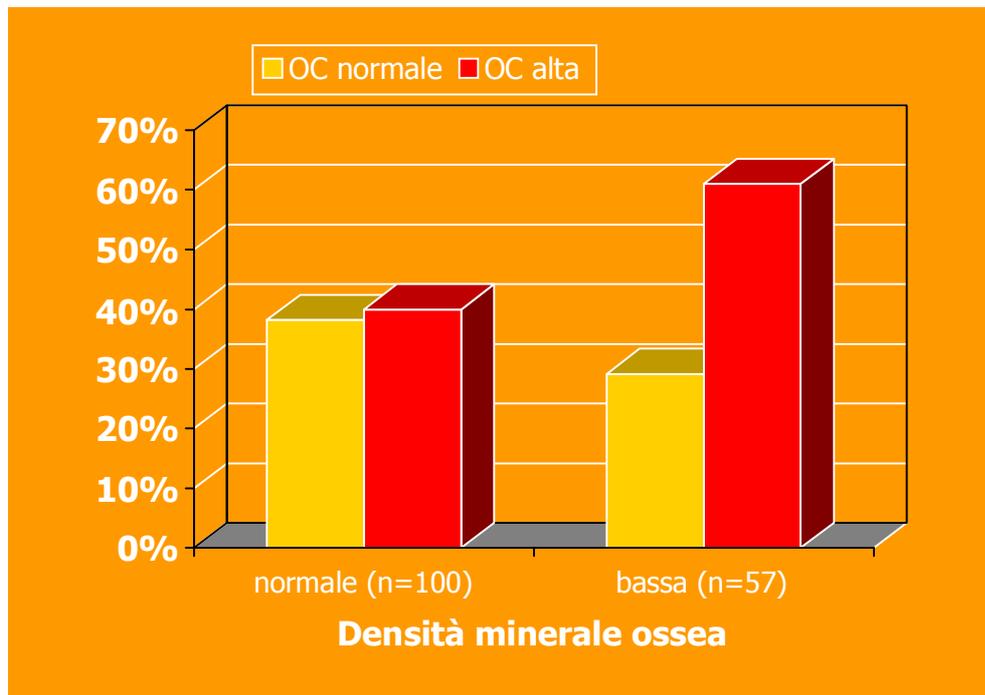


Fig. 9 Prevalenza di aterosclerosi carotidea in base alla DMO e livelli di Osteocalcina

**TABLE 3** Multivariate Logistic-Regression Analysis of Predictors of Atherosclerosis in the Low Bone Mineral Density Group

Variables	Odds Ratio (95% CI)	p Value
<b>Model 1</b>		
High osteocalcin	6.5 (1.36-31.4)	0.019
Age	1.24 (1.07-1.42)	0.003
Systolic blood pressure	1.02 (0.97-1.07)	0.4
<b>Model 2</b>		
High osteocalcin	14.61 (1.7-126)	0.015
Age	1.30 (1.09-1.54)	0.003
Systemic hypertension	1.75 (0.27-11.4)	0.56
Hyperlipidemia	6.89 (0.96-49.3)	0.05
Diabetes mellitus	7.3 (0.10-523)	0.36
Obesity	0.74 (0.08-6.77)	0.79
Smoker	8.4 (0.8-85.2)	0.07

tab.1 predittori dell'aterosclerosi carotidea, analisi di regressione logistica

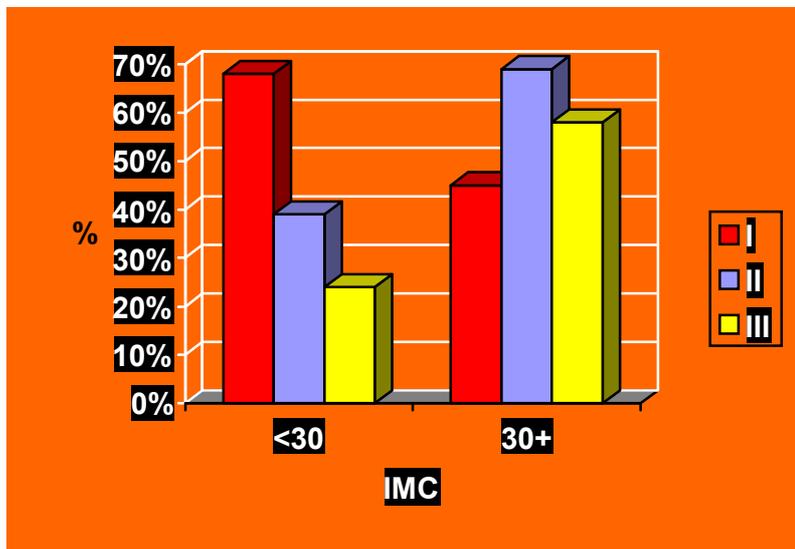


Fig.10. Prevalenza di aterosclerosi carotidea in base ai tertili di testosterone totale e IMC

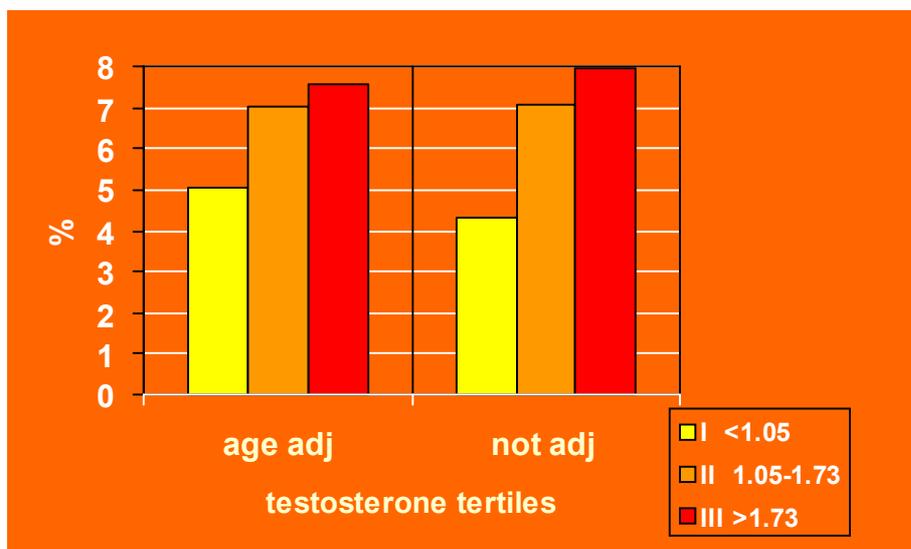


Fig.11 Dilatazione flusso mediata in base ai tertili di testosterone totale

#### Abstract in Italiano

La menopausa è quel periodo della vita della donna che è caratterizzato da notevoli cambiamenti in vari distretti corporei che spesso si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie. È noto, ad esempio, che con la menopausa aumenta il rischio cardiovascolare, come pure aumenta il rischio di fratture da osteoporosi e disturbi dell'apparato genitale. Alla base dei suddetti cambiamenti vi è la cessazione della funzione ovarica con il conseguente calo degli estrogeni circolanti e la perdita degli effetti protettivi esercitati da essi durante il periodo fertile.

Attualmente, a conclusione di 2 importanti studi di prevenzione primaria e secondaria sembra siano state abbandonate tutte le speranze circa il successo della terapia sostitutiva estro-progestinica. Lo studio del fisiologico profilo ormonale della donna nel periodo fertile e delle azioni esercitate dai vari ormoni sessuali, inclusi gli androgeni, nei vari distretti corporei, fornisce la base per credere nella giustezza della terapia ormonale sostitutiva; nel contempo, dalla fisiologia comprendiamo che qualche meccanismo è stato finora trascurato e potrebbe spiegare il fallimento della terapia ormonale, finora sperimentata. Sono, infatti, aumentate le evidenze scientifiche circa gli effetti positivi di una terapia ormonale che includa testosterone. Studi di popolazione hanno evidenziato che le donne in menopausa con maggiori concentrazioni di testosterone totale o libero hanno il

minor rischio di aterosclerosi carotidea. Studi di laboratorio hanno dimostrato che il testosterone è in grado di inibire la formazione della placca aterosclerotica mentre quelli sulla somministrazione degli androgeni nelle donne hanno rivelato un profilo globale di sicurezza, senza alcuna comparsa di eventi avversi. L'opinione che il testosterone abbia effetti pro-aterogeni nel sesso femminile può e deve essere considerata un pregiudizio, non sostenuto attualmente da prove scientifiche, che se portato ulteriormente avanti, continuerà a frenare l'avanzare della ricerca nel campo della salute delle donna in postmenopausa e a privare le donne di una opzione terapeutica pratica e vicina alla sua condizione fisiologica.

#### English abstract

Estrogen and/or progestin replacement therapy was viewed as the perfect solution for many healthy problems in postmenopausal women and was worldwide approved for relief of menopausal symptoms, prevention of osteoporosis and long-term use has been in vogue to prevent a range of chronic conditions, especially heart disease. However, recent evidence from primary and secondary prevention trials and observational studies showed increased risk of coronary heart disease and created doubt about the role of hormones replacement therapy in the prevention of cardiovascular disease. However, there is increasing interest in the use of Testosterone as part of replacement therapy, in particular to improve reported impaired sexual function. In this work, we want to provide a useful review of the current knowledge regarding sexual hormones actions and their effects in the body districts. Now is the time to take a look at role of androgens on women's health. Observational studies showed in the postmeopausal women with higher total testosterone, the lower risk of carotid atherosclerosis, and the inhibition of atherosclerotic plaque development in culture studies with testosterone. The studies in humans with exogenous androgens showed that testosterone administration is well tolerated, with few side effects. The women physiology can help the physicians to provide the best therapy for prevention of cardiovascular disease.

## **Abstract in Italiano strutturato**

**Introduzione:** La menopausa è quel periodo della vita della donna che è caratterizzato da notevoli cambiamenti in vari distretti corporei che spesso si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie. E' noto, ad esempio, che con la menopausa aumenta il rischio cardiovascolare, come pure aumenta il rischio di fratture da osteoporosi e disturbi dell'apparato genitale. Alla base dei suddetti cambiamenti vi è la cessazione della funzione ovarica con il conseguente calo degli estrogeni circolanti e la perdita degli effetti protettivi esercitati da essi durante il periodo fertile. Attualmente, a conclusione di 2 importanti studi di prevenzione primaria e secondaria sembra siano state abbandonate tutte le speranze circa il successo della terapia sostitutiva estro-progestinica. Lo studio del fisiologico profilo ormonale della donna nel periodo fertile e delle azioni esercitate dai vari ormoni sessuali, inclusi gli androgeni, nei vari distretti corporei, fornisce la base per credere nella giustezza della terapia ormonale sostitutiva; nel contempo, dalla fisiologia comprendiamo che qualche meccanismo è stato finora trascurato e potrebbe spiegare il fallimento della terapia ormonale, finora sperimentata. Sono, infatti, aumentate le evidenze scientifiche circa gli effetti positivi di una terapia ormonale che includa testosterone.

**Effetti della menopausa sui distretti corporei:** E' stato dimostrato che in menopausa aumentano i valori della pressione arteriosa, probabilmente perché la struttura dei vasi si modifica e aumenta la rigidità di parete; il fenomeno potrebbe interessare vari distretti, infatti di recente, in un nostro studio di caso-controllo, abbiamo osservato diametri maggiori dell'arteria brachiale quando è presente aterosclerosi carotidea, fenomeno non evidenziato nelle donne nel periodo fertile o nel sesso maschile. Ancora, in menopausa vi è una redistribuzione del grasso corporeo che da ginoide diventa "androide", che risulta essere associata ad un profilo lipidico fortemente aterogeno. Questo spiega la maggiore prevalenza, appunto in menopausa, della sindrome metabolica. In un nostro campione di donne in postmenopausa, abbiamo osservato una prevalenza di Smet nella popolazione in menopausa del 26%. In un altro nostro studio abbiamo osservato un'aumentata prevalenza di

aterosclerosi carotidea solo nelle donne affette da sindrome metabolica, in tutte le categorie di indice di massa corporeo. Ancora, in un altro gruppo di 120 donne in postmenopausa abbiamo riscontrato, tra quelle con IMC <27, una prevalenza del 58% di donne con grasso totale >35% che si caratterizzano per maggiori livelli di colesterolo totale e grasso a localizzazione addominale misurato con metodica DEXA, rispetto all'altro gruppo di donne normopeso confermando che vi è una redistribuzione addominale del grasso dopo la menopausa.

Infine, non si possono trascurare gli effetti della menopausa sull'osso e il legame tra l'aterosclerosi e l'osteoporosi. Molti studi hanno dimostrato che la presenza di una ridotta densità minerale ossea si associa ad un' aumentata calcificazione a vari livelli dell'albero vascolare. In un nostro studio, ridotti valori di densità ossea e l'aumentato turnover osseo sono risultati associati all'aumentata prevalenza di aterosclerosi carotidea.

**Effetti degli androgeni endogeni ed esogeni:** Studi di popolazione hanno evidenziato che le donne in menopausa con maggiori concentrazioni di testosterone totale o libero hanno il minor rischio di aterosclerosi carotidea. Studi di laboratorio hanno dimostrato che il testosterone è in grado di inibire la formazione della placca aterosclerotica mentre quelli sulla somministrazione degli androgeni nelle donne hanno rivelato un profilo globale di sicurezza, senza alcuna comparsa di eventi avversi. L'opinione che il testosterone abbia effetti pro-aterogeni nel sesso femminile può e deve essere considerata un pregiudizio, non sostenuto attualmente da prove scientifiche, che se portato ulteriormente avanti, continuerà a frenare l'avanzare della ricerca nel campo della salute delle donne in postmenopausa e a privare le donne di una opzione terapeutica pratica e vicina alla sua condizione fisiologica.

Parole chiave: postmenopausa, rischio cardiovascolare, ormoni sessuali, obesità androide, androgeni, testosterone, estrogeni, aterosclerosi, brachiale.