

Impatto del drospirenone sulla funzione endoteliale in postmenopausa

P. DE FRANCISCIS, L. DI PIETTO, M.R. CAMPITIELLO, A. PANARIELLO,
A. GRIMALDI, S. LEO, E. DATO, M.A. CASTALDI, E.M. MESSALLI

RIASSUNTO: Impatto del drospirenone sulla funzione endoteliale in postmenopausa.

P. DE FRANCISCIS, L. DI PIETTO, M.R. CAMPITIELLO, A. PANARIELLO,
A. GRIMALDI, S. LEO, E. DATO, M.A. CASTALDI, E.M. MESSALLI

Introduzione. La sindrome metabolica contribuisce in maniera rilevante al rischio cardiovascolare nella postmenopausa e la disfunzione endoteliale gioca un ruolo rilevante nella patogenesi del danno cardiovascolare. L'influenza dell'HRT sulla funzione endoteliale è stata valutata in donne sane e con differenti tipologie di molecole, ma mancano dati sull'impatto di nuovi progestinici in donne affette da sindrome metabolica. Scopo dello studio è valutare gli effetti del drospirenone 2 mg in combinazione con estradiolo emidrato 1 mg su parametri di funzione endoteliale in donne in postmenopausa affette da sindrome metabolica.

Materiali e metodi. Ventotto pazienti in postmenopausa di cui 14 sane (gruppo A) e 14 con sindrome metabolica (gruppo B) sono state trattate con drospirenone 2 mg ed estradiolo emidrato 1 mg per sei mesi. La funzione endoteliale nei due gruppi è stata valutata all'arruolamento e a fine terapia attraverso la misurazione della reattività dell'arteria brachiale e dello spessore medio-intimale a livello dell'arteria carotide comune.

Risultati. I risultati evidenziano valori basali della dilatazione flusso-mediata FMD più bassi ma non significativi nel gruppo di pazienti con sindrome metabolica ed una migliore risposta statisticamente non significativa alla compressione nelle pazienti sane. Nessuna variazione si è osservata nello spessore medio-intimale della carotide comune.

Conclusioni. In donne in postmenopausa affette da sindrome metabolica il drospirenone non sembra alterare la funzione endoteliale.

SUMMARY: Effect of drospirenone on endothelial function in postmenopausa.

P. DE FRANCISCIS, L. DI PIETTO, M.R. CAMPITIELLO, A. PANARIELLO,
A. GRIMALDI, S. LEO, E. DATO, M.A. CASTALDI, E.M. MESSALLI

Background. Metabolic syndrome has an important role in the pathophysiology of cardiovascular risk in the postmenopausa and the endothelial dysfunction has a deep impact on the pathogenesis of cardiovascular damage. The pharmacological influence of HRT on endothelial function has been evaluated in healthy women with different types of estrogens and progestins, but the impact of new molecules on women affected by metabolic syndrome has not been addressed. The aim of the study is to evaluate the effects of 2 mg drospirenone hemihydrate and estradiol 1 mg administered for six months on endothelial function of postmenopausal women affected by metabolic syndrome.

Material and methods. 14 healthy postmenopausal women (group A) and 14 with metabolic syndrome (group B) were treated with 2 mg drospirenone hemihydrate and 1 mg estradiol for six months. At baseline and at the end of the study the endothelial function was assessed measuring the flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery and the intima-media thickness (IMT) at common carotid artery.

Results. The results show a trend to lower baseline FMD in group B and to a better response to compression in healthy patients, although not statistically significant. No change was observed in IMT.

Conclusions. In postmenopausal women affected by metabolic syndrome, drospirenone does not impair endothelial function.

KEY WORDS: HRT - Drospirenone - Sindrome metabolica - Rischio cardiovascolare - Disfunzione endoteliale - Flow-Mediated Dilatation. HRT - Drospirenone - Metabolic syndrome - Cardiovascular risk - Endothelial dysfunction - Flow-mediated dilation.

Introduzione

La sindrome metabolica è una condizione clinica caratterizzata dalla contemporanea presenza in uno stesso individuo di più fattori di rischio che promuovono lo sviluppo delle malattie cardiovascolari: ipertensione arteriosa, obe-

sità viscerale, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico. La sua prevalenza aumenta nelle donne in postmenopausa nelle quali il rischio cardiovascolare è già di per sé aumentato per le modificazioni metaboliche indotte dall'ipoestrogenismo. Accanto ai classici fattori di rischio cardiovascolare, notevole importanza assume nell'eziopatogenesi del danno cardiovascolare la disfunzione dell'endotelio. Nell'aterosclerosi è infatti presente una compromissione dell'attività endocrino-paracrina dell'endotelio responsabile della disfunzione endoteliale caratterizzata dalla riduzione della produzione, rilascio, attività ed emivita dell'ossido nitrico: come conseguenza risulta compromessa la risposta

vasodilatatrice, ovvero la capacità dell'endotelio di rispondere a segnali meccanici e neuro-ormonali con la produzione di mediatori vasoattivi che regolano il tono delle arterie e del microcircolo (3).

Le metodiche di valutazione della funzione endoteliale sono varie, ma data l'innocuità, la relativa semplicità, la non invasività e la documentata correlazione con la malattia coronarica, lo studio della dilatazione flusso-mediata (FMD, *flow-mediated dilation*) e la valutazione dello spessore intima-media (IMT, *intima-media thickness*) carotideo possono essere considerati markers surrogati di aterosclerosi.

La FMD dell'arteria brachiale consiste nella variazione di diametro e flusso dell'arteria brachiale associata al rilascio di ossido nitrico (NO) dall'endotelio in risposta alla vasocostrizione indotta dall'applicazione di un manicotto di sfigmomanometro. La misurazione dell'FMD con metodica ultrasonografica rappresenta ad oggi uno dei più precisi mezzi nello studio della reattività vascolare e costituisce la tecnica di scelta per la ricerca sulla funzione dell'endotelio in fisiopatologia cardiovascolare (4): l'alterazione della FMD è stata dimostrata sia nei pazienti con lesioni aterosclerotiche documentate (5) sia nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare (6); inoltre ha un valore predittivo nell'identificazione precoce nei soggetti a rischio (7).

Lo spessore medio intinale permette di valutare le alterazioni vasali strutturali quali ipertrofia della media, aumento di spessore dell'intima e deposito di esteri del colesterolo che si realizzano in corso di aterosclerosi e che sono tali da determinare alterazione della funzione endoteliale attraverso l'ostacolo alla produzione, rilascio e diffusione di sostanze vasoattive. Numerosi studi realizzati in soggetti adulti hanno evidenziato come la presenza di fattori di rischio cardiovascolare "tradizionali" e "non tradizionali" si associ ad un aumento dell'IMT carotideo; i dati degli studi epidemiologici e clinici hanno condotto l'*American Heart Association* ad affermare che "nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici > 45 anni, la misurazione dell'IMT può fornire informazioni aggiuntive rispetto ai fattori di rischio tradizionali" (8).

L'utilizzo dell'HRT è dibattuto in donne a rischio cardiovascolare. Allo scopo di massimizzare i benefici e ridurre i rischi, è necessario procedere ad un'attenta selezione delle pazienti ed un'accurata scelta del progestinico a causa del suo potenziale negativo impatto metabolico sul rischio cardiovascolare. Dati preliminari sul drospirenone, progestinico ad attività anti-androgenica ed anti-mineralcorticoidi (9, 10) suggeriscono effetti benefici sul profilo cardiovascolare in rapporto all'azione antialdosteronica capace di contrastare l'attivazione estrogeno-indotta del sistema renina-angiotensina e quindi la ritenzione di sodio e di acqua, con la conseguente riduzione della pressione arteriosa in donne in postmenopausa ipertese. Si è ipotizzato che la capacità di preservare l'omeostasi Na-K potrebbe contrastare l'attività pro-infiammatoria dell'endotelio mentre le proprietà antiandrogeniche potrebbero contrastare la di-

stribuzione androide del tessuto adiposo ed il metabolismo lipidico in senso aterogenico, tipici della postmenopausa. Mancano tuttavia dati clinici su altri parametri di rischio cardiovascolare ed in particolare in donne affette da sindrome metabolica. L'obiettivo dello studio è valutare gli effetti del drospirenone 2 mg in combinazione con estradiolo emidrato 1 mg su parametri disfunzione endoteliale in donne in postmenopausa affette da sindrome metabolica.

Materiali e metodi

Ventotto donne in postmenopausa afferenti al Centro Menopausa della Seconda Università di Napoli sono state arruolate e suddivise in due gruppi: 14 pazienti sane (gruppo A) e 14 pazienti affette da sindrome metabolica (gruppo B).

I criteri di inclusione per l'arruolamento delle pazienti sono stati: per tutte le pazienti amenorrea da oltre 12 mesi, FSH > 40 UI/L, E2 < 30 pg/mL, per le donne del gruppo B diagnosi di sindrome metabolica definita dalla presenza di almeno tre dei seguenti disordini: circonferenza vita > 88 cm, glicemia a digiuno > 110 mg/dl, trigliceridemia > 150 mg/dl, colesterolemia HDL < 50 mg/dl, pressione arteriosa (PA) > 130/85 mm Hg (NHI 2001) (11).

Rappresentavano criteri di esclusione diabete conclamato, trigliceridemia > 200 mg/dl, colesterolo totale > 300 mg/dl, livelli di PA > 150/90 mmHg, tabagismo, assunzione di alcool (> 40 g/die), controindicazione all'HRT, uso nei 3 mesi precedenti lo studio di terapie ormonali, di farmaci ipocolesterolemizzanti, ipoglicemizzanti, anti-ipertensivi, acido acetilsalicilico, FANS, vitamine antiossidanti.

Tutte le pazienti sono state trattate per 6 mesi con estradiolo emidrato 1 mg + drospirenone 2 mg.

All'arruolamento (T0) e a 6 mesi (T1) sono stati valutati:

- parametri USG di Funzione Endoteliale (FE) attraverso la misurazione della reattività brachiale (12-13) ovvero delle variazioni del diametro e del flusso dell'arteria a riposo e dopo compressione. Alle pazienti è stato chiesto di essere a digiuno, di evitare il consumo di caffè, di astenersi dal fumare e da ogni attività fisica per almeno due ore prima dell'esame condotto con una sonda da 7.5 MHz (Voluson 730 expert-GE). L'arteria brachiale è stata visualizzata in proiezione longitudinale, le immagini sono state ingrandite con l'uso della funzione zoom ed è stata effettuata una registrazione basale del diametro e del flusso sanguigno brachiale. È stato posto un manicotto pressorio intorno all'arto in esame e gonfiato ad una pressione di 50 mmHg superiore alla pressione sistolica per 4 minuti e poi sgonfiato rapidamente: il flusso sanguigno nell'arteria brachiale è stato registrato per circa 15 secondi dopo la rimozione del manicotto mediante l'uso del Doppler pulsato, il diametro dell'arteria è stato misurato dopo circa due minuti (14). La FMD è stata calcolata come differenza per-

centuale tra il massimo diametro post-ischemico raggiunto e il diametro medio basale: $FMD = [(diámetro\ postipèremia - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] \times 100$ (15). Sono stati considerati normali valori di FMD maggiori del 10%.

- evoluzione della placca aterosclerotica attraverso la misurazione ecografica dello spessore medio-intimale a livello dell'arteria carotide comune con sonda da 7.5 MHz (Voluson 730 expert-GE).

I dati ottenuti sono stati inseriti in un data base di WINDOWS. Sono stati quindi utilizzati per l'analisi parametrica il *t-test* di Student per dati appaiati e per dati non appaiati, per l'analisi non parametrica il *Mann-Whitney test* ed il *Wilcoxon matched-pairs test* per confronti tra gruppi ed all'interno dei gruppi. Per il confronto di frequenze è stato impiegato il test del chi-quadro.

Risultati

Nella Tabella I sono descritte le caratteristiche basali nei due gruppi di studio. Per quanto riguarda la funzione endoteliale, si sono evidenziati valori basali della FMD più bassi ma non significativi nel gruppo B (4.7% vs 6.1% del gruppo A) ed una migliore risposta alla compressione nelle pazienti sane rispetto a quelle con sindrome metabolica, anche se statisticamente non significativa (9.3% del gruppo A vs 6.6% del gruppo B) (Fig. 1). Nessuna variazione si è osservata nello spessore medio-intimale della carotide comune.

Discussione e conclusioni

La malattia cardiovascolare è la prima causa di morte nelle donne dei Paesi occidentali e la sua incidenza è massima nella postmenopausa quando anche la prevalenza del-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI ALL'AR-RUOLAMENTO.

Parametro	Gruppo A	Gruppo B
Età	49.9±4.8	52.5±3.2
Anni dalla menopausa	3.5±2.0	4.4±1.8
Circonferenza vita	82.7±7.9	90.8±11.0 *
Glicemia (mg/dl)	90.1±9.7	103.5±14.3 *
Trigliceridi (mg/dl)	88.9±28.0	128.3±51.6 *
Colesterolo totale (mg/dl)	216.9±24.5	232.2±23.4
Colesterolo HDL (mg/dl)	59.2±12.4	46.3±7.0 *
PA sistolica (mmHg)	125.5±12.8	136.9±15.6 *
PA diastolica (mm/Hg)	80.3±6.8	84.7±7.0
Spessore M-I art. car. comune	0.38±0.12	0.40±0.13

* $p < 0.05$ vs valore basale del gruppo A

la sindrome metabolica aumenta e contribuisce in maniera significativa all'alterazione dei parametri di rischio cardiovascolare indotta dalla carenza estrogenica. Si ritiene infatti che le alterazioni del metabolismo lipidico, l'obesità centrale, l'insulinoresistenza e l'ipertensione arteriosa, caratteristiche della sindrome metabolica e tipiche dell'ipoestrogenismo postmenopausale, rappresentino una componente sostanziale di tale rischio.

La disfunzione endoteliale risulta senza dubbio uno degli elementi chiave nella fisiopatologia e nella progressione del danno vascolare (16): risulta, infatti, implicata nella patogenesi dell'aterosclerosi per disregolazione dei processi infiammatori, aumento della permeabilità endoteliale e riduzione della disponibilità di vasodilatatori come l'NO (1). La compromissione dell'attività endocrino-paracrina è responsabile della disfunzione endoteliale che inizia a realizzarsi proprio con l'insorgere del periodo meno-

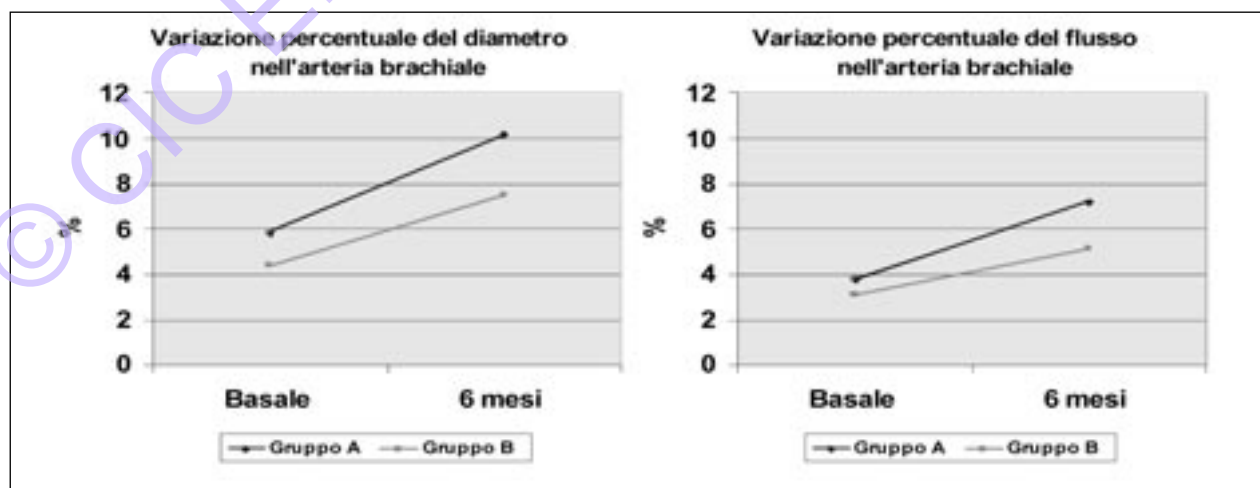


Fig. 1 - Variazione percentuale del diametro e del flusso dell'arteria brachiale.

pausale ed amplificata dalla sindrome metabolica: le donne in postmenopausa presentano una ridotta produzione endogena di NO dimostrata dalla ridotta vasocostrizione seguente l'inibizione della ossido nitrico sintasi da parte della L-N-monometilarginina (L-NMMA), rispetto alle donne in premenopausa, con alterazione nella vasodilatazione endotelio-dipendente (2).

L'HRT è presidio di prima scelta per il trattamento di pazienti in postmenopausa sintomatiche, in menopausa precoce e ad elevato rischio di frattura, ma è controverso il suo ruolo sul rischio cardiovascolare: mentre nelle donne anziane con malattia cardiovascolare in cui specifici trattamenti (statine, antipertensivi, antiaggreganti, ecc.) hanno un ruolo insostituibile, l'HRT non è attualmente indicata per la prevenzione, essa può svolgere un ruolo di prevenzione primaria nei soggetti sani trattati in età perimenopausale e postmenopausale precoce prima che si verifichi il danneggiamento dell'endotelio (17). La letteratura oggi è orientata verso l'utilizzo di estrogeni a basso dosaggio e progestinici a basso impatto metabolico (18). Il drospirenone è un nuovo progestinico sintetico strutturalmente affine al testosterone che differisce dai progestinici classici perché presenta sia effetto antiandrogenico che anti-mineralcorticoide; tale azione, legata alla somiglianza strutturale e fun-

zionale con lo spironolattone, potrebbe concorrere al controllo della disfunzione endoteliale in quanto, antagonizzando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, permette a tale progestinico di agire sia bloccando l'azione dell'aldosterone a livello dei recettori renali con conseguente riduzione della ricaptazione di sodio e liquidi, sia favorendo l'attività dei diversi mediatori chimici prodotti dall'endotelio, ed in particolare l'NO, con conseguente rilasciamento della muscolatura liscia e vasodilatazione. Si è ipotizzato inoltre che la capacità di preservare l'omeostasi Na-K potrebbe contrastare l'attività pro-infiammatoria dell'endotelio.

I dati del nostro studio mostrano che il drospirenone 2 mg associato all'estradiolo emidrato 1 mg induce una migliore risposta alla compressione nella valutazione della reattività brachiale nelle pazienti sane anche se statisticamente non significativa, ma non induce alcuna variazione nello spessore medio-intimale della carotide comune, dunque nel complesso non altera la funzione endoteliale. Quindi il drospirenone combinato con estradiolo emidrato non sembra modificare il rischio cardiovascolare in pazienti sane, né aggravare quello preesistente in donne affette da sindrome metabolica.

Bibliografia

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
2. Simoncini T, Fu XD, Caruso A. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod* 2007; 22:2325-34.
3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-175.
4. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115:1285-1295.
5. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-2678.
6. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8:71-86.
7. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:616-623.
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
9. White WB. Drospirenone with 17beta-estradiol in the postmenopausal woman with hypertension. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl. 1): 25-31
10. Silverman BG, Kokia ES. Use of hormone replacement therapy, 1998-2007: sustained impact of the Women's Health Initiative findings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(2):251-8.
11. Leeson P, Thorne S, Donald A. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-7.
12. Uehata A, Lieberman E, Gerhard M. Non invasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997; 2: 87-92.
13. Saouaf R, Aurora S, Smakowski P. Reactive hyperaemic response of the brachial artery: comparison of proximal and distal occlusion. *Acad Radiol* 1998; 5: 556-60.
14. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;568:357-369.
15. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-510.
16. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 13.
17. Rossow JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.
18. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopausa e Terapia Ormonale Sostitutiva Conferenza Nazionale di Villa Tuscolana. *Giorn. It. Ost. Gin.* Vol. XXIX - n. 6/7 Giugno-Luglio 2007.