

“Curare” la menopausa: facoltà o necessità? Valutazione clinica, management e strategie d'intervento per la donna in menopausa

Marco Gambacciani

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Centro della Menopausa  
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Via Roma 67, 56100 Pisa. Tel 05099238, fax 050 993058, email  
[margamba@tin.it](mailto:margamba@tin.it)

titolo breve: HRT : benefici e rischi

## RIASSUNTO

I benefici della terapia ormonale sostitutiva (Hormone Replacement Therapy, HRT) , devono sempre essere valutati in relazione ai possibili rischi ed alla eventuale comparsa di effetti collaterali. La selezione delle donne, il timing di inizio, la durata e il tipo della terapia stessa sono i cardini fondamentali per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, in un'oculata personalizzazione dell'approccio preventivo-terapeutico. La HRT non è una panacea buona per tutte le donne, e coloro che presentano controindicazioni non possono essere trattate. Devono altresì essere considerate alcune condizioni cliniche definite controindicazioni relative, che possono essere considerate condizioni che impongono particolare attenzione nella scelta della terapia. Nella pratica clinica e negli studi osservazionali la HRT è stata utilizzata in donne sane e sintomatiche, mediamente in età perimenopausale, per la comparsa di una sintomatologia da carenza estrogenica. In questi studi è stato dimostrato che la HRT è efficace nel trattamento dei sintomi tipici della menopausa, nel miglioramento della qualità della vita, oltre ad avere un ruolo protettivo contro le patologie croniche come l'osteoporosi, le patologie neurodegenerative e la malattia coronarica. La ricerca di base ha portato alla scoperta di un'ampia serie di azioni degli estrogeni sui sistema cardiovascolare e nervoso, sia in vitro che in vivo, che forniscono la base razionale per i possibili effetti cardio- e neuroprotettivi degli estrogeni. Studi randomizzati non hanno però confermato l'ipotesi di un ruolo protettivo della HRT nelle patologie croniche degenerative, ed in particolare nella prevenzione cardiovascolare. La discrepanza di questi risultati può essere ricondotta principalmente alla diversa selezione delle donne, al timing di inizio della terapia, al tipo ed al dosaggio ormonale utilizzato. Non esiste un unico schema terapeutico migliore di altri ed è impensabile che un dosaggio, una via di somministrazione , un prodotto sia in assoluto superiore ad un altro, e che sia adeguato a tutte le donne , in tutte l'età. In genere, sono sufficienti, in genere, 3-4 anni di terapia, da concludersi con dosi a scalare. E' opportuno impiegare la dose minima efficace, e personalizzare il trattamento in base all'individuazione del profilo clinico-anamnestico della paziente. Preparati HRT a basse dosi (Estrogeni coniugati 0.3-0.45 mg o estradiolo orale 1 mg, consentono un controllo adeguato della sintomatologia e della perdita di massa ossea postmenopausale. Queste formulazioni sono efficaci, danno un buon controllo del sanguinamento e della stimolazione endometriale. Nelle donne a rischio di trombosi venosa è opportuno utilizzare le preparazioni transdermiche che hanno sicuramente un minore impatto sul sistema emocoagulativo.

Il calcolo del rapporto rischi/benefici della terapia ormonale sostitutiva (Hormone Replacement Therapy, HRT) non può essere definito in assoluto. I benefici della HRT (Tabella 1), devono essere valutati in relazione ai possibili rischi (Tabella 2) ed alla eventuale comparsa di effetti collaterali (Tabella 3). La selezione delle donne, il timing di inizio, la durata e il tipo della terapia sono i fondamenti per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio, personalizzando l'approccio preventivo-terapeutico.

## LA SELEZIONE DELLE DONNE

La selezione delle pazienti è la chiave di volta per una HRT efficace e sicura (Tabella 4). La valutazione deve basarsi sull'anamnesi personale e familiare, per indirizzare eventuali provvedimenti diagnostici e la scelta della possibile HRT. In questo senso è particolarmente importante la valutazione anamnestica ostetrico-ginecologica (Tabella 5). La HRT non è una panacea buona per tutte le donne, e coloro che presentano controindicazioni non possono essere trattate (Tabella 6). Devono altresì essere considerate alcune condizioni cliniche definite controindicazioni relative, che possono essere considerate condizioni che impongono particolare attenzione nella scelta della terapia (Tabella 7).

Nella pratica clinica e negli studi osservazionali la HRT è stata utilizzata in donne sane e sintomatiche, mediamente in età perimenopausale, per la comparsa di una sintomatologia da carenza estrogenica. In questi studi è stato dimostrato che la HRT è efficace nel trattamento dei sintomi tipici della menopausa, nel miglioramento della qualità della vita, oltre ad avere un ruolo protettivo contro le patologie croniche come l'osteoporosi, le patologie neurodegenerative e la malattia coronarica. La ricerca di base ha portato alla scoperta di un'ampia serie di azioni degli estrogeni sui sistema cardiovascolare e nervoso, sia in vitro che in vivo, che forniscono la base razionale per i possibili effetti cardio- e neuroprotettivi degli estrogeni (1-4). Studi randomizzati non hanno però confermato l'ipotesi di un ruolo protettivo della HRT nelle patologie croniche degenerative, ed in particolare nella prevenzione cardiovascolare. La discrepanza di questi risultati può essere

ricondata principalmente alla diversa selezione delle donne. Lo studio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), è stato condotto in donne con una età media di 67 anni, quindi con una età menopausale di 15-20 anni e con una storia di patologia cardiaca (infarto miocardico, bypass coronarico, angioplastica delle coronarie, occlusione di almeno il 50% di un'arteria coronarica) (5,6). Lo studio WHI (Women's Health Initiative) ha arruolato donne di età compresa tra 50 e 79 anni (età media di 63 anni), di cui il 35% trattata per ipertensione, il 35% sovrappeso (body mass index, BMI) 25-29) ed il 34% obeso (BMI>30), il 4% diabetica, il 12.5% faceva terapia per ipercolesterolemia ed il 6.9% faceva uso di statine (7,12). Inoltre, la pressione arteriosa era controllata dalla terapia solo nel 30% delle pazienti ipertese: quindi il 70% delle ipertese era trattata con HRT senza un adeguato controllo dei valori pressori (12). In questi due studi randomizzati il trattamento era lo standard americano: estrogeni coniugati orali (0.625 mg die) in associazione combinata continua con medrossiprogesterone acetato (MPA) (Prempo, Whyeth), 2.5 mg die. In questi studi non è stata riscontrata un'azione di prevenzione degli eventi cardiovascolari, in contrasto con tutte le evidenze sperimentali, epidemiologiche e degli studi osservazionali che suggeriscono che l'HRT possa ridurre l'incidenza di malattia coronarica (1). Tuttavia, se consideriamo la selezione delle pazienti, le conclusioni tra studi osservazionali e studi randomizzati non sono così nettamente in contrasto. La selezione delle pazienti è fondamentale per le condizioni cardiovascolari. In perimenopausa gli estrogeni vengono somministrati a donne con endotelio sano e funzioni cardiovascolari normali (Tabella 8), diverse da quelle dello studio HERS e WHI. Al momento in cui si sviluppa la lesione aterosclerotica, gli estrogeni perdono i recettori endoteliali specifici che possono mediarne gli effetti protettivi, e possono solo esercitare i possibili negativi effetti procoagulanti e destabilizzanti la placca. A tali effetti si deve ascrivere l'aumento del rischio cardiovascolare nei primi 6-12 mesi di trattamento, descritto sia nello studio HERS che WHI. Si deve quindi riconoscere le limitazioni dell'HERS e del WHI riguardo alla selezione delle pazienti che per

età e condizioni cliniche sono assolutamente non comparabili con le donne candidate alla HRT nella pratica clinica (13-15)

#### TIMINIG DI INIZIO

La selezione delle pazienti (donne i età perimenopausale vs donne di età più avanzata) condiziona anche la profonda diversità del timinig di inizio della terapia (16,17). In studi clinici randomizzati condotti in donne in menopausa trattate per la presenza di sintomatologia vasomotoria con diverse formulazioni del commercio, non si è evidenziato alcun aumento del rischio di cardiovascolare (18). In accordo con studi sperimentali, epidemiologici ed osservazionali (1), l'unico reale rischio è l'aumento delle trombosi velenose periferiche (18). Nello stesso studio WHI emerge una differenza nell'incidenza della malattia coronarica a seconda di quando viene iniziata la terapia. Infatti l'aumento dell'incidenza della malattia coronarica nei primi mesi di trattamento è presente solo nelle donne in cui la HRT è iniziata dopo 20 anni dalla menopausa (8). Al contrario nelle donne che hanno iniziato la terapia più precocemente, anche 5-10 anni dopo la menopausa, nonostante un profilo cardiovascolare non ottimale, non è stato evidenziato alcun incremento del rischio cardiovascolare (8). Il dato di per sé è molto rassicurante ed ha una notevole importanza per la pratica clinica. Infatti, la percentuale delle donne di 70 anni che iniziano HRT a dosaggi standard, dopo 20 anni di menopausa non trattata è veramente trascurabile. Il momento di inizio della HRT è fondamentale. Nelle donne che iniziano l'HRT entro i 60 anni di età è stata dimostrata una riduzione della mortalità, mentre nelle donne che iniziano la HRT dopo i 60 anni non si ha alcun effetto significativo (non una diminuzione, non un aumento) sulla mortalità (19).

Le stesse considerazioni possono essere fatte per le malattie neurodegenerative. Gli studi osservazionali concordano con le esperienze della medicina di base, nell'evidenziare un ruolo protettivo della HRT nelle donne che hanno iniziato il trattamento in età perimenopausale (3). Al contrario, nello studio WHI, in cui le funzioni cognitive sono state valutate in

un sottogruppo di donne di 67 anni di età media (9) le funzioni cognitive peggiorano con HRT. Come suggerito dagli stessi Autori del WHI, è verosimile che la HRT a dosi standard, iniziata 15-20 anni dopo la menopausa, abbia determinato effetti protrombotici con aumento del danno vascolare cerebrale (9).

E' quindi necessario sottolineare che la HRT non può essere una terapia utile per la prevenzione delle malattie degenerative nei soggetti con patologia (cardiovascolare, o neurovascolare) in atto, in cui specifici trattamenti (ad es statine) hanno un ruolo insostituibile. Gli effetti endotelioprotettivi e metabolici della HRT possono svolgere un ruolo di prevenzione primaria nei soggetti sani trattati in età perimenopausale. Tuttavia, a fronte di numerosi studi sperimentali e osservazionali, non sono disponibili adeguati studi randomizzati.

#### DURATA DEL TRATTAMENTO

La maggiore preoccupazione che sorge con i trattamenti di lunga durata (oltre 5-10 anni di HRT) riguarda il possibile aumento delle diagnosi di tumore della mammella (2). Negli ultimi 25 anni oltre 50 studi epidemiologici e 6 meta-analisi hanno esaminato la possibile associazione tra terapia ormonale e rischio di carcinoma della mammella. Considerando gli studi osservazionali: l' 80% degli studi non mostra alcun effetto della HRT sul rischio di cancro mammario; il 10% degli studi riporta un aumento, il 10% una riduzione del rischio (28). Il Million Women's Study (MWS), studio osservazionale, che ha coinvolto 1.084.110 di donne nel Regno Unito, per la sua natura e dimensione è stato oggetto di numerose attenzioni mediatiche, ma rimane uno studio osservazionale, basato sulla valutazione di un solo questionario, con numerosi difetti ed interpretazioni incaute (22). I dati del MWS suggeriscono che il rischio di sviluppare cancro alla mammella è maggiore e più precoce in donne trattate con la terapia combinata estroprogestinica rispetto a quelle trattate con soli estrogeni. Il MWS non sembra però dimostrare differenze riguardo gli effetti dei diversi regimi di HRT

sul rischio di cancro alla mammella. Tuttavia, gli effetti di diverse terapie combinate sul rischio di cancro alla mammella sono emersi in uno studio francese (23). In oltre 3000 donne, la maggioranza delle quali era stata trattata con estradiolo transdermico in associazione a progestinici diversi dal medrossiprogesterone acetato, il rischio di cancro alla mammella non aumentava dopo circa 9 anni di trattamento (23). Questo studio sottolinea il possibile effetto di diversi progestinici sul tessuto mammario e impone nuovi studi sugli effetti delle diverse dosi di estrogeni e progestinici e della loro combinazione sul rischio di cancro alla mammella.

Anche gli studi randomizzati non forniscono assolutamente indicazioni univoche sul rischio di tumore della mammella in donne trattate con HRT. Infatti, mentre nello studio HERS non si ha un aumento del rischio del tumore mammario, nello studio WHI che ha utilizzato il medesimo prodotto HRT e una durata di esposizione minore si ha una tendenza all'aumento (Tabella 9). L' aumento del rischio relativo di carcinoma della mammella nel gruppo trattato è dello stesso ordine di grandezza di quello già riportato da altri studi osservazionali e di popolazione (2). In particolare il rischio di tumore mammario si modifica sostanzialmente con gli anni di esposizione alla HRT (10). Nelle donne che non erano mai state trattate prima dell'entrata nello studio, i 5.2 anni di HRT durante lo studio non hanno determinato un aumento di rischio di carcinoma della mammella (10). L'incremento del rischio è stato osservato nelle donne che erano state trattate in precedenza con ormoni per 5-10 anni, che devono essere quindi sommati ai 5 anni di durata dello studio (10). E' quindi logico concludere che il rischio di tumore della mammella aumenta nelle donne trattate con HRT almeno dopo 10-15 anni di terapia.

Lo studio WHI fornisce importanti indicazioni su possibile ruolo delle diverse componenti della HRT. Infatti, nel WHI è stato incluso un gruppo di donne isterectomizzate trattate esclusivamente con estrogeni coniugati orali (0.625 mg/die) senza l'aggiunta del progestinico (24). La somministrazione a lungo termine (oltre 7 anni) di soli estrogeni non è associata a nessun incremento di cancro mammario (24). I dati del WHI con solo estrogeni

coniugati per os indicano una tendenza alla riduzione del rischio (-20% , non statisticamente significativo) (24). Questo dato costituisce di per sé il miglior attestato di sicurezza per la terapia estrogenica in postmenopausa.

LO studio WHI nel gruppo trattato con terapia estrogenica e progestinica ha dimostrato che l'HRT può ridurre del 37% il rischio di carcinoma del colon-retto, dato molto importante per la rilevanza di questa patologia (4,7,11). Purtroppo, tale protezione non è stata confermata nel gruppo trattato con soli estrogeni (24). Questi dati sottolineano che non è possibile dare un giudizio unico sui rapporti rischio beneficio, generalizzando per tutti gli schemi i risultati di un tipo di HRT .

Al contrario la presenza o meno della componente progestinica non sembra influire sull'effetto antifratturativo delle dosi standard di estrogeni. Infatti, lo studio WHI ha dimostrato una riduzione di circa il 30% delle fratture, sia nel gruppo trattato con estroprogestinici che in quello trattato con soli estrogeni (8,24,25).

Molti studi avevano suggerito un uso molto prolungato della HRT per la prevenzione delle fratture (26). Recentemente, è stato riportato che la somministrazione di HRT in perimenopausa per 2-3 anni determina una riduzione di circa il 50% del rischio di frattura, con un effetto protettivo che persiste molti anni dopo l'interruzione del trattamento (27). Questa osservazione è di estremo rilievo in termini di rapporti rischi/beneficio e costi/beneficio per le terapia dell'osteoporosi (26,27).

## LA SCELTA DELLA TERAPIA

Non esiste una terapia ideale, buona per tutte le donne, in ogni condizione clinica ed anagrafica. HRT è una definizione collettiva, ma non tutti i tipi di HRT sono gli stessi. Il regime terapeutico negli studi HERS e WHI è uno dei più usati in tutto il mondo per la prevenzione ed il trattamento dei sintomi climaterici (28). Quindi, questo trattamento è indirizzato a donne in postmenopausa almeno di 10-15 anni più giovani della popolazione inclusa nel WHI. Se uno schema terapeutico è adatto ad una donna in



perimenopausa, classicamente di 50 anni, con una oligomenorrea di 6 mesi, assolutamente è inadatto, o controindicato per una 70enne con 20 anni di menopausa alle spalle. Non esiste un unico schema terapeutico migliore di altri ed è impensabile che un dosaggio, una via di somministrazione, un prodotto sia in assoluto superiore ad un altro, e che sia adeguato a tutte le donne, in tutte l'età. In genere, sono sufficienti, in genere, 3-4 anni di terapia, da concludersi con dosi a scalare. E' opportuno impiegare la dose minima efficace, e personalizzare il trattamento in base all'individuazione del profilo clinico-anamnestico della paziente. La risposta terapeutica è estremamente variabile da soggetto a soggetto. I medici che propongono trattamenti per la menopausa, devono saper impiegare preparazioni in dosi e combinazioni mirate alle particolari necessità della donna. Principalmente, donne con diverse caratteristiche cliniche ed anagrafiche hanno diverse esigenze riguardo alla dose degli estrogeni (29). Oggi abbiamo a disposizione numerosi preparati d HRT a basse dosi (Estrogeni coniugati 0.3-0.45 mg o estradiolo orale 1 mg, che consentono un controllo adeguato della sintomatologia e della perdita di massa ossea postmenopausale (30-32). Queste formulazioni sono efficaci, danno un buon controllo del sanguinamento e della stimolazione endometriale (Tabella 10). Nelle donne a rischio di trombosi venosa è opportuno utilizzare le preparazioni transdermiche che hanno sicuramente un minore impatto sul sistema emocoagulativo (33).

## CONCLUSIONE

L'HRT è una delle terapie più largamente usate e studiate ed è stata usata per più di 60 anni da più di 100 milioni di donne in postmenopausa. La decisione di iniziare la HRT per trattare la sintomatologia della menopausa è subordinata alla valutazione medica del singolo caso; esistono comunque situazioni oggettive in cui può essere fortemente consigliata, come nei casi di menopausa precoce o chirurgica, nei soggetti con forte sintomatologia

climaterica. Sulla base delle indicazioni saranno il medico e la paziente che valutando la soggettività della situazione potranno decidere se intraprendere o modificare il percorso terapeutico , garantendo il benessere, la sicurezza e la qualità della vita della paziente.

TABELLA 1 : BENEFICI DELL'HRT

1. riduzione dei sintomi legati alla menopausa
2. prevenzione dell' osteoporosi e delle fratture correlate
3. riduzione del cancro colon-retto
4. miglioramento del quadro lipoproteico
5. miglioramento del metabolismo glucidico
6. mantenimento delle funzioni endoteliali

TABELLA 2 : RISCHI DELL'HRT

1. Tromboembolismo venoso
2. Calcolosi biliare
3. Carcinoma della Mammella
4. Carcinoma dell'endometrio (terapia estrogenica non adeguatamente bilanciata dal progestinico)

TABELLA 3 : POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELL'HRT

1. gonfiore e dolore mammario
2. ricomparsa di flussi similmestruali abbondanti
3. sanguinamenti anomali
4. cefalea, aumento di peso
5. nausea, ritenzione idrica
6. irritabilità, depressione.

TABELLA 4: CRITERI DI SELEZIONE DELLA DONNA PER LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

1. Anamnesi, personale e familiare
2. Valutazione clinica
3. Prescrizione di eventuali esami ematochimici e strumentali
4. Sollecitare la partecipazione agli screening oncologici

TABELLA 5: ANAMNESI GINECOLOGICA OSTETRICA DI RILIEVO PER L'INQUADRAMENTO DELLA DONNA IN MENOPAUSA

1. Storia ostetrica (diabete, preeclampsia e aborti abituali)
2. Caratteristiche ciclo mestruale
3. Sindrome premestruale
4. Dismenorrea
5. Patologie pregresse (fibromatosii, endometriosi, menometrorragie)
6. Rischio mammario

TABELLA 6: CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA HRT

1. Sanguinamento vaginale non diagnosticato;
2. Storia di neoplasia mammaria o endometriale;
3. Iperplasia endometriale non trattata
4. Trombosi venosa idiopatica in atto o recente
5. Patologia epatica attiva e cronica
6. Cardiopatia coronarica
7. Porphyrria cutanea tarda
8. Rifiuto della donna informata.

## TABELLA 7 : CONTROINDICAZIONI RELATIVE ALLA HRT

1. ipertrigliceridemia severa;  
preferibile via transdermica.
2. storia di malattie tromboemboliche  
preferibile via transdermica
3. anamnesi di epatopatia: valutazione della funzionalità epatica;  
preferibile via transdermica.
4. calcolosi della colecisti  
preferibile via transdermica.
5. fibromatosi uterina  
preferibile schema combinato-continuo o tibolone
6. endometriosi  
preferibile schema combinato-continuo o tibolone
7. disordini convulsivi
8. ipertensione arteriosa  
preferibile schema transdermico combinato-continuo
9. Emicrania e cefalea  
preferibile schema combinato-continuo.

Tabella 8: Caratteristiche delle diverse popolazioni. Nella prima colonna le caratteristiche salienti delle donne incluse nello studio WHI (8), e nelle altre due colonne le caratteristiche delle donne che si rivolgono al Centro per la Menopausa dell'Azienda Ospedaliera Pisana (14) ,e delle donne incluse in uno studio che prevede la somministrazione di HRT orale (32).

	WHI (%)	Centro della Menopausa Pisa (%)	Studio QoL (%)
Età (anni)	63	53	54.4
<60	33.4	86	90
60-69	45.3	10	10
70-79	21.3	4	0
BMI	28.5	24.5	24.5
<25	30.4	64	76
25-29	35.3	27	24
>30	34.2	7	0
Ipertese	35.7	14	0

Tabella 9 : Risultati degli studi clinici randomizzati sul rischio relativo di carcinoma della mammella nelle donne sottoposte a HRT (estrogeni coniugati 0.625 mg/ die, in associazione con medrossiprogesterone 2.5 mg /die, in associazione combinata continua)

Studio	RR	CI	Significatività statistica
WHI*	1.24	1.01 – 1.54	Si
WHI*, senza uso precedente di HRT	1.09	0.86 – 1.39	No
WHI*, precedente HRT per < 5 anni	1.70	0.99 – 2.91	No
WHI*, precedente HRT ≥ 5 anni	2.27	1.00 – 5.15	No
HERS**	1.30	0.77 – 2.19	No
HERS II ***	1.08	0.52 – 2.24	No
WHI solo estrogeni > 6 anni	0.77	0.59-1.01	No

\*Trattamento per 5 anni

\*\*Trattamento per 4 anni

\*\*\*Trattamento per 6.8 anni

Tabella 10 : Effetti della HRT a basso dosaggio nelle donne in postmenopausa

1. miglioramento dei sintomi clinici
2. miglioramento del tono dell'umore e della qualità di vita
3. migliore qualità del sonno
4. ripristino di un normale turnover osseo
5. prevenzione della perdita di massa ossea
6. Minimi effetti collaterali



## Referenze

1. Genazzani AR, Gambacciani M; International Menopause Society. Controversial issues in climacteric medicine I. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop. 13-16 October 2000, royal society of medicine, London, UK. *Climacteric* 2000; 3(4):233-40
2. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric* 2001;4(3):181-93.
3. Genazzani A. R., M. Gambacciani, T. Simoncini and H.P.G. Schneider Controversial issues in climacteric medicine III: Hormone replacement therapy in climacteric and aging brain. *CLIMACTERIC* 2003;6:188–203
4. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:139-47.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. 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* 280:605-13
6. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al; HERS Research Group. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 2. Non-cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:58-66.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.

8. Manson, J. E., Hsia, J., Johnson, K. C., Rossouw, J. E., Assaf, A. R., Lasser, N. L., Trevisan, M., Black, H. R., Heckbert, S. R., Detrano, R., Strickland, O. L., Wong, N. D., Crouse, J. R., Stein, E., and Cushman, M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 349: 523–534, 2003.
9. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study—A randomized controlled trial. *JAMA* 289:2651-2662, 2003
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289:3243-3253, 2003
11. Chlebowski, RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al, Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 350;10, 2004
12. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B M, et al., Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-789.
13. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the women's health initiative. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(4): 255-7
14. Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazzani AR. Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet* 2002;360(9333):64.
15. Gambacciani M, Genazzani AR. The missing R. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17(2):91-4.
16. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498-1501

17. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8–12
18. Lobo RA. Evaluation of Cardiovascular Event Rates With Hormone Therapy in Healthy, Early Postmenopausal Women. Results From 2 Large Clinical Trials. *Arch Intern Med* 164, MAR 8, 2004
19. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *Journal of General Internal Medicine* 2004; 19: 791-804
20. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. ,Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol.* 2001;98:498-508
21. Beral V 2003 Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-27
22. Gambacciani M, Genazzani AR. The study with a million women (and hopefully fewer mistakes). *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:359-62.
23. de Lignieres B., F. de Vathaire, S. Fournier, R. Urbinelli, F. Allaert, M. G. Le and F. Kuttenn Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5:332
24. 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
25. Cauley J.A., J. Robbins, Z. Chen, S.R. Cummings, R.D. Jackson, A.Z. LaCroix et al., Women's health initiative investigators: effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 290: 1729–1738, 2003
26. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term

- preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004;34(4):728-35
27. Gambacciani M, Ciaponi M. Postmenopausal osteoporosis management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000 Jun;12(3):189-97.
  28. The Writing Group for the PEPI Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996;276:1389-96
  29. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas* 2001; 40(3):195-201
  30. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric* 2002 Jun;5:135-9
  31. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):2668-76
  32. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR. Effects of Low-Dose, Continuous Combined Estradiol and Noretisterone Acetate on Menopausal Quality of Life in early Postmenopausal Women. *Maturitas*. 2003;44:157-63.
  33. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. (ESTHER). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362,(9382):428-32