# TOS subito dopo la menopausa non aumenta rischio cardiaco, ma di ictus

**Data** 23 maggio 2007
**Categoria** ginecologia

La TOS iniziata poco tempo dopo la menopausa non aumenta il rischio cardiaco rispetto al placebo come invece avviene se la la TOS viene iniziata dopo 10 o più anni dalla menopausa, ma l'incidenza di ictus è più frequente nel gruppo TOS rispetto al placebo indipendentemente dagli anni trascorsi dalla menopausa o dall'età anagrafica.

Al fine di verificare se il tempo trascorso tra dal momento l'insorgenza della menopausa e l'inizio della terapia ormonale sostitutiva potesse influenzare il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari sono stati uniti i dati dei due studi del Women Health Initiative il primo ha coinvolto 10739 donne isterectomizzate trattate con estrogeni coniugati o placebo, mentre il secondo 16608 donne non isteroctomizzate randomizzate ad estrogeni coniugati e medrossiprogesterone acetato o placebo. Sono state reclutate donne di età compresa 50 tra e 79 anni tra il settembre 1993 e l'ottobre 1998. End points erano gli eventi cardiaci (CHD) e gli ictus rispetto al placebo stratificati per il tempo trascorso dalla comparsa della menopausa e l'inizio del trattamento.
Considerando i due studi sopramenzionati insieme sono stati osservati 396 eventi CHD e 327 ictus nel gruppo TOS vs 379 CHD e 239 ictus del gruppo placebo. Per le donne con meno di 10 anni trascorsi dalla menopausa, lo hazard ratio (HR) per CHD era 0.76 (95% CI, 0.50-1.16); per quelle tra 10 e 19 anni, 1.10 (95% CI, 0.84-1.45); e per quelle con 20 o più anni, 1.28 (95% CI, 1.03-1.58) (P per il trend = .02). Il rischio in eccesso di CHD per le donne entro i 10 anni dalla menopausa è risultato di –6 per 10000 persone-anni; per le donne tra 10 e 19 anni, 4 per 10000 persone-anni; per quelle con 20 o più anni, 17 per 10000 persone-anni. Stratificando in base all'età e non in base agli anni della menopausa le donne con età tra 50 e 59 anni lo HR per CHD è risultato 0.93 (95% CI, 0.65-1.33) ed il rischio assoluto in eccesso –2 per 10000 persone-anni; quelle con età tra 60 e 69 anni, 0.98 (95% CI, 0.79-1.21) e –1 per 10000 persone-anni; quelle con età tra 70 e 79 anni, 1.26 (95% CI, 1.00-1.59) e 19 per 10000 persone-anni (P per il trend = .16). Tuttavia la TOS è associata ad un incremento del rischio di ictus indipendente dall'età anagrafica o dagli anni trascorsi dall'inizio della menopausa (HR, 1.32; 95% CI, 1.12-1.56). E' stata osservata una tendenza non significativa per gli effetti della TOS sulla mortalità globale in senso più favorevole nelle donne più giovani rispetto a quelle più anziane (HR di 0.70 per 50-59 anni; 1.05 per 60-69 anni, e 1.14 per 70-79 anni; P per il trend = .06).
Gli Autori concludono che le donne che iniziano la TOS in epoca vicina alla menopausa tendono ad avere meno complicazioni cardiache rispetto a quelle che la intraprendono dopo molti anni dalla menopausa ed una tendenza simile, sia pure non significativa, è stata osservata anche in merito alla mortalità globale. Invece nessun diverso effetto è stato osservato sull'incidenza di ictus che sono stati più frequenti nel gruppo TOS rispetto a quello placebo indipendentemente dagli anni trascorsi dalle menopausa.

**Fonte**: JAMA. 2007;297:1465-1477

**Commento di Luca Puccetti**

Alcune analisi per sottogruppi dei due studi WHI avevano mostrato che le donne che iniziavano la TOS dopo poco tempo dall'inizio della menopausa o in età anagrafica relativamente giovanile presentano un rischio cardiaco inferiore rispetto alle donne che la intraprendevano dopo molti anni dalla menopausa od in età anagrafica più avanzata.
Lo studio presente, che ha combinato i due studi WHI per ottenere maggiore potenza statistica, ha effettivamente permesso di evidenziare che la TOS iniziata dopo poco tempo dall'insorgenza della menopausa non aumenta il rischio di eventi cardiaci ed addirittura sembrerebbe esercitare un certo effetto favorevole sulla mortalità globale rispetto al gruppo placebo, mentre il rischio cardiaco ed il rischio di mortalità globale incrementa se la TOS viene iniziata dopo anni dall'inizio delle menopausa. L'effetto sembra dovuto non tanto all'età anagrafica, ma al tempo trascorso tra la comparsa della menopausa e l'inizio della TOS, anche se è difficile fare affermazioni nette in merito in quanto le due variabili sono strettamente correlate. Invece l'effetto negativo sul rischio di ictus è omogenamente incrementato nelle donne in TOS rispetto a quelle tratate con placebo, indipendentemente dall'età anagrafica o dal tempo trascorso tra l'inizio della menopausa e l'inizio del trattamento. Ma c'è un ulteriore dato da considerare ossia quello relativo al rischio del cancro mammario con 72 casi nelle donne in TOS iniziato entro 10 anni dalla menopausa e 57 casi nel gruppo omogeneo trattato con placebo, dunque il rischio di cancro al seno connesso alla TOS viene confermato. Questo studio presenta una serie di limitazioni; prima di tutto si tratta di un'analisi per sottogruppi ed abbiamo già molte volte ricordato che queste analisi presentano una serie di rilevanti limiti metodologici che, nel complesso, possono tutt'al più far considerare il risultato una semplice ipotesi da confermare con studi disegnati ad hoc. Inoltre un'ulteriore limitazione è l'aver considerato insieme i dati delle donne trattate con soli estrogeni e di quelle trattate anche con progestinici che possono esercitare effetti diversi sugli eventi cardiovascolari. Ciò detto, pur con le cautele derivanti dalla stretta correlazione tra l'età anagrafica ed il tempo trascorso dalla menopausa, questi risultati non sembrano supportare la tesi biologica della diversa compenetrazione tra due effetti contrastanti da parte degli estrogeni in funzione dell'età. Infatti se da un lato si avrebbe l'azione procoagulativa degli estrogeni, dall'altro ci sarebbe l'effetto antiateromasico per le azioni sul metabolismo e sull'elasticità vasale. E' stato ipotizzato che se la TOS fosse incominciata subito dopo la menopausa, allorquando i vasi non hanno già un rilevante carico ateromasico, potrebbero prevalere gli effetti positivi legati all'azione sull'elasticità vasale e sull'assetto lipidico. Allorquando la TOS venisse iniziata in donne con età più avanzata, contrassegnate verosimilmente da un più rilevante carico ateromasico con placche instabili, potrebbero invece prevalere gli effetti procoagulativi degli estrogeni conducendo ad un aumento degli infarti. Lo studio ha chiaramente confermato la

correlazione tra TOS ed incremento del rischio di ictus senza differenze tra donne più o meno giovani o con meno o più anni trascorsi dalla menopausa. Recentemente i risultati del Leisure World Cohort Study hanno prospettato una riduzione della mortalità nelle donne che avevano praticato a lungo TOS (52,8 morti per 1000/anno tra le donne che avevano assunto la terapia ormonale con 50,4 per un uso di almeno 15 anni vs 56,4 morti nelle non-users) Se è vero che gli studi randomizzati oggi disponibili hanno avuto una durata troppo breve per valutare se vi sia una qualche influenza degli estrogeni sulla mortalità a lungo termine è altrettanto vero che il Leisure World Cohort Study non è uno studio randomizzato e controllato, ma retrospettivo e dunque presenta tutti i limiti di tali studi.
In conclusione possiamo affermare che le donne che intendono assumere la TOS dopo poco tempo dall'inizio della menopausa non presentano verosimilmente un aumento significativo del rischio cardiaco, ma devono essere attentamente valutate per escludere possibili concause che aumentino il rischio di ictus, principalmente dovrebbero essere escluse le donne con ipertensione arteriosa.

**Referenze**

1) Menopause 2006 Jan/Feb; 13:12-8